DIE PHYSIKALISCHEN EIGENSCHAFTEN VON MAGNESIUMSTEARAT UND IHR EINFLUSS AUF DAS TRIBOLOGISCHE VERHALTEN BEI DER TABLETTIERUNG

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

KLAUS-JÜRGEN STEFFENS

aus Detmold

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

DIE PHYSIKALISCHEN EIGENSCHAFTEN VON MAGNESIUMSTEARAT UND IHR EINFLUSS AUF DAS TRIBOLOGISCHE VERHALTEN BEI DER TABLETTIERUNG

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

KLAUS-JÜRGEN STEFFENS

aus Detmold

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am:	8.2.1978
Tag der mündlichen Prüfung am:	8.2.1978
Berichterstatter:	Prof.Dr. P.H.List
Mitberichterstatter:	Dr.habil. B.W.Müller

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof.Dr. P.H. List

am Institut für Pharmazeutische Technologie der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr. P.H. List gilt mein aufrichtiger Dank für die stets wohlwollende Unterstützung bei allen Problemen, die Anregungen in zahlreichen Diskussionen sowie die großzügige Förderung durch Beschaffung der notwendigen technischen Gerätschaften.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr.habil. B.W.Müller für alle Hilfe, jegliche Unterstützung und die Zurverfügungstellung seiner Erfahrungen auf dem Gebiet der Metallseifen.

Für die Förderung dieser Arbeit danke ich nicht zuletzt folgenden Personen und Institutionen:

allen Verantwortlichen des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität, insbesondere den Angestellten des Institutes für Pharmazeutische Technologie,

Herrn Dr.Mainzer, Zentrales Entwicklungslabor für Elektronik der Philipps-Universität für die Konstruktion des elektronischen Integrators,

Herrn Dr. P.Fuchs, Schering AG., Berlin, und Herrn Dr. P.Schmidt, Ludwig Heumann u. Co., Nürnberg, für die Aufenthalte in den galenischen Entwicklungslaboratorien,

der Firma Henkel, Düsseldorf für die Überlassung der reinen Fettsäuren,

der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die materielle Unterstützung zur Beschaffung einer DTA/TG-Anlage.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Überblick	1
1.2	Einführung in die spezielle Problematik	2
1.2.1	Magnesiumstearat als Hilfsstoff des FST-Komplexes	2
1.2.2	Eigenschaften von Magnesiumstearat-Handelspräparaten	4
2	Herstellung der Magnesiumstearate	9
2.1	Darstellungsmethoden	9
2.1.1	Die Schmelzmethode	9
2.1.2	Der Fällprozeß	10
2.2	Herstellung der in der Untersuchung verwendeten Magnesiumstearate	11
3	Eigenschaften der hergestellten Magnesiumstearate	16
3.1	Reinheit	16
3.1.1	Bestimmung der freien Fettsäuren	16
3.1.2	Bestimmung des Magnesiumgehaltes	16
3.1.3	Bestimmung des Chloridgehaltes	17
3.1.4	Schmelzpunkt	17
3.2	Physikalische Eigenschaften	19
3.2.1	Löslichkeit	19
3.2.2	Bestimmung der Korngröße	21
3.2.3	Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens	22
3.2.4	Bestimmung des Wassergehaltes	23
3.2.4.1	Thermogravimetrie	24
3.2.4.2	Bestimmung des Trocknungsverlustes	25
3.2.4.3	Elementaranalyse	26
3.2.5	Differentialthermoanalytische Untersuchungen	30
3.2.5.1	Simultane Differentialthermoanalyse/Thermogravimetrie (DTA/TG)	31

Seite

3.2.5.2	Differential-Scanning-Calorimetry (DSC)	34
3.2.6	Struktur von Magnesiumstearat und ihr theoretischer Einfluß auf die Schmiereigenschaften	38
3.2.7	Mikroskopische Untersuchungen im polarisierten Licht	41
3.2.8	Röntgenographische Charakterisierung der hergestellten Magnesiumstearate	42
4	Die Bestimmung der Schmiereigenschaften von Magnesiumstearat bei der Tablettierung	45
4.1	Kraftmessungen an Tablettenmaschinen	46
4.1.1	Die Dehnungsmeßstreifen-Technik	46
4.1.2	Der piezoelektrische Kraftaufnehmer	47
4.1.3	Kraftmessungen an Ober- und Unterstempel	49
4.1.4	Die Messung von Rest- und Ausstoßkraft	51
4.1.5	Kraftmessungen an der Matrize	55
4.1.6	Kraft-Weg-Messungen	56
4.1.7	Andere Methoden	59
4.2	Theoretischer Vergleich der DMS-Piezo-Technik	60
4.3	Instrumentierung der zur Untersuchung verwendeten Tablettenmaschine	64
4.3.1	DMS-Instrumentierungsversuche am Oberstempel	66
4.3.2	Instrumentierung am Oberstempelhalter	69
4.3.3	Piezo-Instrumentierung am Unterstempelhalter	71
4.3.4	DMS-Instrumentierungsversuche am Unterstempelhalter	78
4.3.5	Der Einfluß von Störfaktoren bei der Rest- und Ausstoßkraftmessung	81
4.3.6	Auswertung der Kraft-Weg-Kurven	83
4.4	Bestimmung der Tablettenfestigkeit	94
4.5	Zur Untersuchung verwendete Preßmassen	96
4.6	Einfluß der Tablettiergeschwindigkeit auf die Meßgrößen zur Bestimmung der Schmierfähigkeit	100

Seite

	4.7	Einfluß des Mischens von Preßmasse und Magnesiumstearat auf die Meßgrößen zur Bestimmung der Schmierfähigkeit	107
5	Untersuchungen des Schmierverhaltens der selbsthergestellten Magnesiumstearate		111
	5.1	Ergebnisse der Untersuchungen des Schmierverhaltens der selbsthergestellten Magnesiumstearate	113
	5.1.1	Ergebnisse aus der R-Wert-Bestimmung	113
	5.1.2	Ergebnisse aus den Rest- und Ausstoßkraft-Messungen	115
	5.1.3	Ergebnisse aus der Bestimmung der Tablettierarbeit und der Biegefestigkeit	121
6	Untersuchungen an Magnesiumstearat-Handelspräparaten		130
	6.1	Bestimmung des Tablettierverhaltens dreier vorliegender Preßmassen	130
	6.2	Physikalische Untersuchungen an Magnesiumstearat-Handelspräparaten	138
	6.3	Untersuchungen des Schmierverhaltens der Magnesiumstearat-Handelspräparate an Lactose	141
7	Zusammenfassung		146
8	Anhang		148
9	Literaturverzeichnis		151

1 Einleitung

1.1 Überblick

Magnesiumstearat gehört zu einer Gruppe von pharmazeutisch-technologisch viel verwendeten Hilfsstoffen, den Metallseifen. Die Definition einer Metallseife ist in der Literatur nicht ganz einheitlich. Nimmt man den Namen Metallseife wörtlich, so müßte man darunter alle Salze zwischen Fettsäuren und den Metallen des Periodensystems verstehen.
Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie (1) definiert Metallseifen als fettsaure Metallsalze, mit Ausnahme der Natrium- und Kalium-Verbindungen, den eigentlichen "Seifen". Die Definition:
" Metallseifen sind Salze mehrwertiger Metallionen mit höheren Fettsäuren"
ist häufig zu finden und scheint sich durchzusetzen. Sie ist deswegen sinnvoll, weil die Seifen einwertiger Metallionen sich in ihren Eigenschaften deutlich von denen mehrwertiger Metallionen unterscheiden.

Aus der großen Palette der in den verschiedensten technischen Bereichen verwendeten Metallseifen kommen pharmazeutisch natürlich nur die physiologisch unbedenklichen Verbindungen zum Einsatz, sieht man von den fettsauren Bleisalzen im obsoleten Bleipflaster ab. Pharmazeutisch verwendet werden in der Hauptsache Magnesium-, Calcium-, Zink- und Aluminiumseifen (2).
Die Verbindungen mit zweiwertigen Metallkationen dienen vor allem als Fließregulierungsmittel, als Schmiermittel und als Formentrennmittel bei der Tabletten- und Kapselherstellung, also als Hilfsstoffe des sogenannten FST-Komplexes (3). Daneben eignen sie sich wegen ihrer hochvoluminösen und hydrophobierenden Eigenschaften hervorragend als Hilfsstoffe in Pudern. Metallseifen fühlen sich angenehm fettig an und verleihen den Pudern eine gute Haftfähigkeit. Dazu kommt, daß besonders den Aluminiumseifen adstringierende und den Magnesiumseifen der Undecylensäure antimykotische Eigenschaften zugesprochen werden.

Nicht vergessen werden darf der Einsatz von Metallseifen in Salben und Emulsionen. Metallseifen vermögen große Mengen an lipophilen Lösungsmitteln unter Ausbildung einer cremeartigen bis festen Konsistenz aufzunehmen. Besonders hervorzuheben ist das Gelbildungsvermögen von Aluminiumstearat in lipophilen Flüssigkeiten.

Die größte Bedeutung besitzen die Metallseifen aus pharmazeutisch-technologischer Sicht jedoch als Hilfsstoffe des schon erwähnten FST-Komplexes. Unter den dort verwendeten Metallseifen nimmt das Magnesiumstearat eine herausragende Stellung ein.

1.2 Einführung in die spezielle Problematik

1.2.1 Magnesiumstearat als Hilfsstoff des FST-Komplexes

Bei der Tablettenherstellung, gleichgültig ob auf einer Exzenter- oder auf einer Rundläufertablettenmaschine, fließt das zu tablettierende Schüttgut aus einem Vorratsbehälter in die Tablettenform (Matrize), die nach unten durch den Unterstempel abgeschlossen ist (Abb.1). Um dieses Fließen überhaupt zu ermöglichen und besonders um eine gleichmäßige Füllung zu erreichen, werden sogenannte Fließregulierungsmittel zugesetzt. Die Schüttgutsäule wird nun durch die Krafteinwirkung des sich abwärts bewegenden Oberstempels in ein Komprimat überführt. Dabei treten erhebliche Reibungskräfte zwischen Tablettenmasse und Werkzeugoberfläche sowie zwischen den einzelnen Partikeln in der Tablettenmasse auf. Um diese "Gleitreibung" während der Kompressionsphase herabzusetzen, mischt man Schmiermittel unter das Preßgut. Nach erfolgter Kompression wird die Tablette durch Aufwärtsbewegung des Unterstempels aus der Matrize herausgehoben. Die Haftreibung zwischen Tablettensteg und Matrize und zwischen Tablettenoberfläche und Stempel wird durch sogenannte Formentrennmittel verringert.

Auch bei der Füllung von Hartgelatinekapseln werden Hilfsstoffe des FST-Komplexes benötigt. Im Vordergrund steht dabei natürlich die Fließregulierung. Es gibt aber auch Kapselfüllmaschinen, bei denen aus dem Füllgut ein lockeres Komprimat bereitet und in Kapseln abgefüllt wird. Hier werden auch Schmier- und Formentrennmittel benötigt.

Der so überaus große Einsatz gerade von Magnesiumstearat bei der Tablettenherstellung erklärt sich aus der Tatsache, daß Magnesiumstearat in der Lage ist, alle drei Funktionen im FST-Komplex zu erfüllen, während z.B. die Wirkung des früher häufig verwendeten Talkums weniger in der Herabsetzung der Gleitreibung, als vielmehr in der Formentrennwirkung liegt.

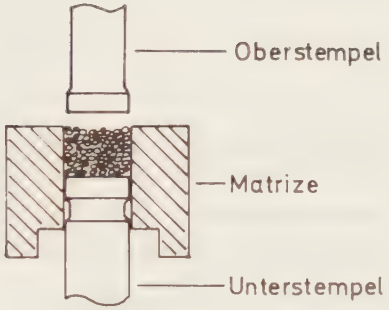


Abb.1: Querschnitt durch die Werkzeuge einer Tablettenmaschine

Umfangreiche Arbeiten über Magnesiumstearat als Hilfsstoff des FST-Komplexes wurden von Müller (3) geleistet, wobei besonders der Wirkungsmechanismus des Magnesiumstearats als Fließregulierungsmittel erschöpfend geklärt werden konnte.

Hanssen, Führer und Schäfer (4,5) untersuchten verschiedene Handelspräparate von Magnesiumstearat und fanden zum Teil stark divergierende Schmiereigenschaften, ohne diese Unterschiede mit den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Magnesiumstearate in Einklang bringen zu können.

Darauf aufbauend führte Müller in der schon erwähnten Arbeit (3) die Untersuchungen fort, allerdings ohne zu endgültigen Resultaten zu gelangen.
Interessante Beobachtungen über die Verschiedenartigkeit von fünf Magnesiumstearat-Handelspräparaten wurden von Butcher und Jones (6) vorgelegt. Sie fanden unterschiedliche Kristallformen der Magnesiumstearate (4 nadelförmig, 1 plättchenförmig) und bestimmten Dichte, Schütt- und Stampfvolumen sowie die Schmiereigenschaften, letztere allerdings nicht beim Tablettiervorgang, sondern in einer Scherzelle nach Jenike (7). Es wurde die durch den Magnesiumstearat-Zusatz verringerte Reibung in einem Fließbett aus Sand unter einer Belastung von max. 50 $kN.m^{-2}$ ermittelt. Butcher und Jones konnten die Messungen mit der Scherzelle nicht mit den

vorhandenen großen Unterschieden in den physikalischen Eigenschaften korrelieren.

Außerdem entsprechen die Messungen an der Scherzelle nicht den Verhältnissen bei der Tablettenkomprimierung, so daß hier keine Schlüsse auf das Schmierverhalten von Magnesiumstearaten in Tabletten gezogen werden konnten.

1.2.2 Eigenschaften von Magnesiumstearat-Handelspräparaten

Zur Charakterisierung von Magnesiumstearat seien Auszüge aus der Monographie "Magnesii stearas" des Europäischen Arzneibuches, Band III, vorangestellt.

Magnesii stearas, Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist eine Mischung aus wechselnden Anteilen Magnesiumstearat $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg, (591,3)]$ und Magnesiumpalmitat $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg, (535,1)]$.

Gehalt: 3,8 - 5,0 % Mg, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Beschreibung:

Weißes, sehr feines, leichtes Pulver, geruchlos oder mit einem schwachen Geruch nach Stearinsäure, geschmacklos, sich fettig anfühlend, praktisch unlöslich in Wasser, Ethanol und Ether. Es ist mit unterschiedlichen scheinbaren Dichten erhältlich.

Säurezahl der Fettsäuren: 195 - 200

Schmelzpunkt der Fettsäuren: nicht unter $52^{\circ}C$

Trocknungsverlust: höchstens 6 % bei $105^{\circ}C$ getrocknet.

Freie Fettsäuren: max. etwa 1 % (0,5 ml 0,1 N-NaOH für 1 g Substanz).

Entsprechend seiner Bedeutung ist Magnesiumstearat in zahlreichen anderen Pharmakopöen (auch im DAC) beschrieben. Die Monographien ähneln sich alle. Außer der Prüfung der oben beschriebenen Eigenschaften werden zahlreiche chemische Prüfungen auf Verunreinigungen vorgenommen, pharmazeutisch-technologisch wichtige Daten, wie Dichte, Schütt- und Stampfvolumen oder Korngröße werden nirgends angeführt, auch nicht in der von Biedebach und Manns (8) 1960 vorgeschlagenen Monographie. Fortschritte auf diesem Gebiet brachte erst der APV-Hilfsstoffkatalog (9),

der jedoch, wie auch die Pharmakopöen, einige Unstimmigkeiten in Bezug auf die Löslichkeit und den Schmelzpunkt von Magnesiumstearat enthält. Von besonderer Wichtigkeit ist ferner, daß viele Arzneibücher, auch der DAC, den Trocknungsverlust auf 5 % beschränken.

Wie auch aus den Arzneibuchbeschreibungen hervorgeht, verwendet man aus Kostengründen keine reinen Fettsäuren zur Magnesiumstearat-Herstellung, sondern die aus natürlichen Ölen und Fetten durch Verseifen freigesetzten komplexen Fettsäuregemische. Darin überwiegen bei weitem die Stearinsäure (40-70 %) und die Palmitinsäure (20-50 %) (3). Der DAC z.B. fordert einen Gehalt an Palmitin-, Stearin- und Arachinsäure von zusammen mindestens 85 % (gaschromatographisch über die Methylfettsäureester bestimmt). Diese Tatsache läßt erkennen, daß es sich auch bei Magnesiumstearat in Arzneibuchqualität nicht um reine, definierte Produkte handelt. Schon die chemische Zusammensetzung differiert bei Handelspräparaten erheblich und erst recht deren physikalische Eigenschaften.

Nach eigenen Untersuchungen treten bei Magnesiumstearat Handelspräparaten z.B. folgende Differenzen in den physikalischen Eigenschaften auf:

Korngröße	:	1 - 60 µm
Schüttvolumen	:	2 - 10 $cm^3 \cdot g^{-1}$
Stampfvolumen	:	1,5 - 7 $cm^3 \cdot g^{-1}$
Trockungsverlust	:	1 - 7 %
Kristallhabitus	:	Plättchen und Gemische aus Plättchen und nadelförmigen Partikeln

Diese stark divergierenden Werte finden natürlich ihren Niederschlag in ihrer Wirkung als Hilfsstoffe im FST-Komplex. Außer in den schon erwähnten Arbeiten von Führer et al., Müller sowie Butcher und Jones wird jedoch in keinem der zahlreichen anderen Arbeitkreise (siehe 4.), die Untersuchungen über das Schmierverhalten von Magnesiumstearat angestellt haben, darauf Rücksicht genommen.

Dabei sind oftmals Schwierigkeiten bei der industriellen Tablettenfabrikation auf unterschiedliche Magnesiumstearatqualitäten zurückzuführen (10). Nach Austausch des betreffenden Stearates durch ein anderes Handelsprodukt konnten die Schwierigkeiten behoben werden, ohne daß jedoch bislang genau bekannt war, welche Eigenschaften ein "gutes" Magnesiumstearat haben müßte.

In allerjüngster Zeit wurde auf dem Hauptsymposium "Entwicklung und Herstellung von Arzneiformen" in Den Haag diese Problematik von Jones aufgegriffen (zit. nach 2):

> " Trotz der beträchtlichen Fortschritte der pharmazeutischen Technologie während der letzten 10 bis 20 Jahre ist eine Vorhersage des Verhaltens von Rezepturen bei der Großproduktion aufgrund von Laboratoriumsversuchen nur begrenzt möglich. Dies gilt im besonderen Maße für die Tabletten- und Kapseltechnologie und wurde vom Vortragenden an Problemen erörtert, die sich bei der Komprimierung von Arzneistoffen und aus dem Verhalten von Gleitmitteln, insbesondere Magnesiumstearat, ergeben. "

Diese Probleme treten natürlich dann auf, wenn bei den Laboratoriumsversuchen technologisch gesehen bessere Magnesiumstearate verwendet werden als in der Produktion. Nach meinen Erfahrungen sind die Streuungen der aufgeführten physikalischen Daten keineswegs herstellerspezifisch, sondern treten mehr oder weniger zufällig auf, was die Problematik noch vergrößert.

Die durch Verwendung eines "schlechten" Magnesiumstearates auftretenden Tablettierschwierigkeiten ließen sich durch eine Erhöhung der Hilfsstoffkonzentration leicht umgehen. Das scheitert aber an der unerwünschten technischen Nebenwirkung der Magnesiumstearate, denn dadurch würde die Tablettenmatrix derartig hydrophobiert, daß der Zerfall der Tabletten und damit die Freisetzung des Wirkstoffes zu stark behindert wäre. Dazu kommt noch, daß hohe Magnesiumstearat-Konzentrationen zu einer Verminderung der interpartikulären Bindungen im Preßling führen, die notwendige Festigkeit also in Frage gestellt wäre.
Außerdem kann Magnesiumstearat die Analytik von Tabletten empfindlich stören, weil es an Grenzflächen als fester Emulgator wirkt.
Man kann also schmiertechnische Probleme nicht einfach durch eine Mehrzugabe an Magnesiumstearat lösen, obwohl wegen der geringen Toxizität keine physiologischen Gründe dagegenstehen, wie das bei anderen Hilfsstoffen häufig der Fall ist.

Diese negativen Eigenschaften von Magnesiumstearat haben z.B. dazu geführt, daß die Pharmakopöa Danica die Konzentrationen in Tabletten auf maximal 0,6 % beschränkt.

0,6 % Magnesiumstearat reichen auch bei schmiertechnisch gesehen unzureichenden Handelsqualitäten in den Fällen aus, wo die Tablettenmasse keine allzu großen Reibungswerte in der Matrize aufweist oder nicht zum Kleben neigt. Bei vielen Rezepturen jedoch ist diese Konzentration - wie später gezeigt wird - nur dann ausreichend, wenn Magnesiumstearate mit exakt definierten Qualitätsmerkmalen verwendet werden, Qualitätsmerkmale, die bislang in den Monographien unberücksichtigt blieben.

Da die schon erwähnten Arbeiten von Führer und Müller mit den Untersuchungen an Handelspräparaten letztlich nicht zum gewünschten Erfolg führten, lag es zwingend nahe, weitere Untersuchungen an chemisch reinen Magnesiumstearaten mit definierten physikalischen Eigenschaften durchzuführen. Derartige Magnesiumstearate sind aber im Handel nicht erhältlich. Es blieb daher nur der Weg, solche Magnesiumstearate selbst herzustellen und durch Variation der Herstellungsbedingungen die unterschiedlichen Eigenschaften zu erzeugen, wie sie bei Handelspräparaten beobachtet wurden.

Ein weiteres Problem bot die Messung der Schmiereigenschaften beim Tablettiervorgang selbst. Wie später ausgeführt wird, sind in den letzten 20 Jahren die verschiedensten Methoden dazu verwendet worden. Einige davon ließen schon vom theoretischen Ansatz her Schwächen erkennen, andere erwiesen sich bei den durchgeführten Untersuchungen als ungeeignet oder zu wenig exakt. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war es daher, die verschiedenen Meßmethoden zu vergleichen und zu verbessern.

Gleichzeitig mit dieser Arbeit entstanden die umfangreichen Untersuchungen von Müller über die Struktur pharmazeutisch-technologisch verwendeter Metallseifen (11), die inzwischen auch zum Teil veröffentlicht wurden (20-22,39). Sie brachten tiefe Einblicke in die physikalischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften von Metallseifen, insbesondere in die Kristallstruktur.

Die von Müller untersuchten Magnesiumstearate sind teilweise identisch mit den in dieser Arbeit verwendeten; daher war es möglich, die hier gemachten tablettentechnologischen Untersuchungen mit den Strukturuntersuchungen von Müller zu vergleichen und in Einklang zu bringen.
Letztlich wurden noch Magnesiumstearat-Handelspräparate in die Untersuchung einbezogen, um die zunächst gewonnenen Erkenntnisse darauf übertragen und somit in der Praxis anwenden zu können.

2 Herstellung der Magnesiumstearate

2.1 Darstellungsmethoden (2,13)

Ursprünglich wurden Metallseifen durch Umsetzung von Alkali- und Erdalkalioxiden oder -carbonaten mit Ölen oder Fetten gewonnen. Die Mischung wurde erhitzt, das Glycerid gespalten und man erhielt so neben Glycerin Metallseifen, die sich z.B. zum Einsatz in Schmierfetten eigneten. Reine Metallseifen waren aber auf diesem Wege nicht zu gewinnen. Hierfür gibt es verschiedene andere Methoden:

2.1.1 Die Schmelzmethode

Die Darstellung von Metallseifen nach der Schmelzmethode verläuft prinzipiell wie unter 2.1 angeführt, allerdings geht man nicht von Fetten und Ölen, sondern von Fettsäuren aus.

$$2\ CH_3 - (CH_2)_{16} - COOH + MgO \longrightarrow Mg(CH_3-(CH_2)_{16}-COO)_2 + H_2O$$

Auf diese Weise werden meistens Produkte in Form zäher Schmelzmassen gewonnen, aus denen selbst bei Verwendung von Spezialmühlen keine leichten, voluminösen, pulverförmigen Metallseifen erhalten werden können. Meist werden Fettsäuren im Überschuß verwendet, die man nach dem Mahlen leicht mit Aceton wieder herauswaschen kann. Oft wird zur Herstellung von geschmolzenen Metallseifen eine kombinierte Schmelz- und Sprühmethode angewendet. Die noch heiße geschmolzene Metallseife wird direkt nach Beendigung der Reaktion auf einem Sprühturm in einem kalten Luftstrom versprüht. Mit dieser Methode lassen sich schon relativ feine und leichte Produkte erzeugen.

Die durch einen Schmelzprozeß gewonnenen Seifen sind zwar chemisch einheitlich, lassen sich jedoch in keiner Weise, besonders in ihrer kristallographischen Eigenschaft, mit denen vergleichen, die durch einen Fällungsprozeß (siehe 2.1.2) hergestellt wurden.

Es wurde schon empfohlen (14), den durch Schmelzen gewonnenen Metallseifen durch Umkristallisation aus organischen Lösungsmitteln andere physikalische Eigenschaften zu verleihen. Besonders bei Magnesiumstearat erscheint dieses aufgrund der festgestellten äußerst geringen Löslichkeiten (siehe 3.2.1) wenig aussichtsreich, zumal sich dabei Rekristallisate unter Beteiligung der verwendeten Lösungsmittel bilden (15).

2.1.2 Der Fällprozeß

Großtechnisch weit bedeutender ist die Herstellung von Metallseifen durch den sogenannten Fällprozeß. Hierbei entstehen ungemein leichte voluminöse Produkte mit Schüttdichten von 5-8 g/100 ml.
Man geht dabei von Fettsäuren aus, die zunächst in die wasserlöslichen Alkali- bzw. Ammoniumseifen überführt werden. Diese werden dann mit Lösungen entsprechender Metallsalze zu den wasserunlöslichen Metallseifen umgesetzt. Folgende Gleichungen geben z.B. die Umsetzung zu Magnesiumstearat an:

1: $CH_3-(CH_2)_{16}-COOH + NaOH \rightarrow CH_3-(CH_2)_{16}-COONa + H_2O$

2: $2\ CH_3-(CH_2)_{16}-COONa + MgCl_2 \rightarrow [CH_3-(CH_2)_{16}-COO]_2\ Mg + 2\ NaCl$

Die Konzentration der Alkaliseifenlösung, die Fälltemperatur und die Fällungsgeschwindigkeit haben einen wesentlichen Einfluß auf den Charakter der Metallseife. Stearate werden z.B. in einer Verdünnung von 1 : 20 bis 1 : 40 und bei Temperaturen zwischen 55 und 96°C gefällt (2). Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert oder abzentrifugiert und durch Waschen mit großen Mengen Wassers von den löslichen Verunreinigungen befreit. Die Metallseifen müssen jetzt besonders vorsichtig abfiltriert werden. Der Filterkuchen darf maximal 30 % (g/g) Feststoffanteil besitzen, da sonst beim anschließenden Trocknen nicht die gewünschten voluminösen Produkte entstehen. Das Trocknen geschieht je nach Erweichungspunkt der Metallseifen bei 40 - 120°C. Trockner, die das Trocknungsgut bewegen, sind mit äußerster Vorsicht zu benutzen, da Metallseifen starke Dielektrika darstellen, die sich elektrostatisch aufladen. Durch die geringen Korngrößen (bis

unter 1 µm) kann es dann zu gefährlichen Staubexplosionen kommen *).
Neben diesem Fällprozeß in wäßriger Lösung werden die Metallseifen, die in wäßrigen Systemen einer Hydrolyse unterliegen, oft in organischen Lösungsmitteln, wie Alkohol oder Benzol, hergestellt (Zinn-, Titan-, Aluminiumseifen).

Magnesiumstearat, das als Schmiermittel bei der Tablettenherstellung Verwendung finden soll, läßt sich nur durch Fällung in wäßrigen Medien darstellen, weil nur auf diese Weise kleine, in der Größe einheitliche und gut ausgebildete Kristalle erhalten werden können.

2.2 Herstellung der in der Untersuchung verwendeten Magnesiumstearate

In einen Rundkolben, der mittels einer Pilz-Heizhaube beheizbar war, wurden 0,05 oder 0,1 Mol Stearinsäure (Reinheit 98-100 %) bei ca. 80-90°C in 4 Liter dest. Wasser geschmolzen und mit einem Rührer dispergiert. Die Fettsäuren wurden dann durch Zutropfen von 0,05 oder 0,1 Mol Ammoniak (1 %-ige wss. Lsg.) in die Ammoniumseifen überführt.
Ammoniumseife als Zwischenprodukt wurde deshalb gewählt, weil nach der Fällung der Magnesiumstearate die Ammoniumsalze sehr leicht ausgewaschen werden können, und nicht auswaschbare Restmengen beim anschließenden Trocknungsvorgang leicht entfernt werden können.
Natürlich werden - wie beschrieben - großtechnisch andere Fettsäure-Wasser-Verhältnisse (1 : 20 bis 1 : 40) verwendet. Hier kam es aber darauf an, eine möglichst ungestörte Kristallbildung und entsprechendes Kristallwachstum zu erzeugen.

---

*) Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie (84) führt u.a. folgende Faktoren auf, die eine Staubexplosion begünstigen:

1) Chemische Zusammensetzung: Fehlen nicht-oxidierbare Atome oder Molekülgruppen, ist die Substanz anfällig für eine Staubexplosion.
2) Korngrößenverteilung: Feindisperse Substanzen sind in besonderem Maße gefährdet.
3) Teilchenform: Wegen der großen Oberfläche treten Staubexplosionen bei Plättchen und Fasern häufiger auf als bei kugelförmigen Partikeln.
4) Elektrostatische Aufladbarkeit: Sie begünstigt die Primärzündung.

Alle Faktoren treffen auf Magnesiumstearat in hohem Maße zu. In der Tabelle der explosionsgefährdeten Stäube wird Seifenstaub ausdrücklich genannt.

Das Magnesiumstearat wurde nun durch langsames Zutropfen einer 1 %-igen wäßrigen Magnesiumchlorid-Lösung bei ca. 90°C gefällt. Dabei fiel auf, daß sich die schwach trübe Lösung während des Zutropfens zunächst kaum stärker trübte. Erst bei Zugabe des letzten Viertels Magnesiumchlorid-Lösung konnte man ein "Ausfallen" des Magnesiumstearates beobachten. Diese Tatsache läßt sich relativ einfach erklären:
Solange noch genügend Ammoniumstearat (oberhalb der kritischen Micellbildungskonzentration) in der Lösung vorhanden ist, werden die entstandenen Magnesiumstearat-Kristallkeime sofort vom Ammoniumstearat solubilisiert. Unterhalb der kritischen Micellbildungskonzentration flockt dann das Magnesiumstearat mangels Lösungsvermittlung sofort aus. Filtriert man dann sofort ab, erhält man ein außerordentlich fein kristallines Produkt (Korngröße ca. 1 µm).
Läßt man den Ansatz allerdings mehrere Stunden bei ca. 80°C stehen, bilden sich in einem Wachstums- und Reifeprozeß trotz der außerordentlich geringen Löslichkeit des Magnesiumstearats Kristalle bis ca. 100 µm Größe (siehe 3.2.1).

Arbeitet man bei diesem Fällprozeß mit exakt stöchiometrischen Mengen, verschiebt sich der pH-Wert während der Fällung infolge der Bildung von Ammoniumchlorid in den schwach sauren Bereich (ca. pH 6). Die dabei erhaltenen Magnesiumstearat-Kristalle zeigen Plättchenstruktur (Abb.2). Hält man dagegen durch überschüssigen Ammoniak den pH-Wert bei etwa 9, so entstehen nadelförmige Kristalle (Abb.3).
Eine eindeutige Erklärung für das Auftreten dieser beiden Kristallstrukturen konnte bislang nicht gegeben werden. Möglicherweise spielen die bei verschiedenen pH-Werten unterschiedlichen Dissoziationsverhältnisse eine Rolle (11). Auf keinen Fall hängt die Änderung des Kristallhabitus mit dem Einbau freier Stearinsäure oder mit der Bildung basischer Magnesiumstearate zusammen, wie die analytischen Untersuchungen (siehe 3.1) gezeigt haben. Bei neutralem pH-Wert lassen sich beliebige Mischungen beider Formen erzeugen.

Handelspräparate bestehen meistens aus plättchenförmigen Produkten oder aus Mischungen zwischen Plättchen und Nadeln. Reine Nadeln sind von mir bislang in Handelspräparaten nicht gefunden worden.

Abb.2: Magnesiumstearat-Plättchen, gefällt bei pH 6, ⟷ = 8,1 µm

Abb.3: Magnesiumstearat-Nadeln, gefällt bei pH 9, ⟷ = 2,7 µm

Auffallend ist noch, daß während des Kristallwachstumsprozesses die Plättchen sedimentieren, während die Nadeln zur Flotation neigen.
Die oben erwähnten Änderungen in der Kristallstruktur konnten auch von Müller (11) nur an Magnesiumseifen beobachtet werden und auch dort nicht bei allen. Nadeln und Plättchen entstehen bei Magnesiumlaurat, -myristat, -palmitat und -stearat. Magnesiumarachinat und -behenat z.B. waren nur in der Plättchenform zu erhalten.

Nach der Fällung müssen die entstandenen Magnesiumstearat-Kristalle abgenutscht und besonders sorgfältig mit großen Mengen destillierten Wassers gewaschen werden, um wasserlösliche Verunreinigungen (NH_4Cl) zu entfernen.
Bemerkenswert ist, daß die an sich hydrophoben Magnesiumstearat-Kristalle bei diesem Waschprozeß immer wieder in Wasser redispergiert werden können, also von Wasser benetzt werden. Nach einem Trocknungsvorgang ist dies absolut nicht mehr möglich. Eine Erklärung hierfür bieten die Untersuchungen von Müller. Im Kapitel 3.2.6 wird darauf näher eingegangen.

Das letzte Abfiltrieren oder Abnutschen der entstandenen Kristalle ist mit besonderer Vorsicht vorzunehmen. Bei den nachfolgend beschriebenen tablettentechnologischen Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß das Schüttvolumen von Magnesiumstearat entscheidend die Verteilung dieses Feststoffschmiermittels auf der Oberfläche des zu tablettierenden Gutes beeinflußt und damit auch das Schmierverhalten.
Von Vorteil sind hochvoluminöse Produkte mit geringen Schüttdichten. Diese lassen sich aber nur dann erhalten, wenn man nicht zu scharf abfiltriert, sondern einen Filterkuchen mit nur ca. 10 % Feststoffanteil beläßt. Dieser Filterkuchen wurde anschließend im Trockenschrank vorsichtig bei $40^{\circ}C$ getrocknet. Auf keinen Fall sollte eine Trocknungstemperatur von ca. $50^{\circ}C$ überschritten werden, da der Kristallwasseranteil die Kristallstruktur und damit die Schmierfähigkeit entscheidend beeinflußt (siehe Kap.5).
Filtriert man dagegen zu scharf ab, erhält man Produkte mit hoher Schüttdichte. Nach dem Trocknungsvorgang kann man mikroskopisch erkennen, daß sich große Agglomerate (bis zu 500 μm) bilden. Diese Agglomerate lassen sich - bei den

geringen Einsatzkonzentrationen von Magnesiumstearat bei der Tablettierung von 0,2 - 1 % - schlecht auf der Oberfläche des zu tablettierenden Gutes verteilen.

Ebenso erhält man "schlechte" Produkte, wenn nach dem Waschvorgang die geringen Mengen an freien Fettsäuren mit heißem Aceton herausgewaschen werden. Diese Methode wurde von mir nur dann angewendet, wenn es galt, für analytische Zwecke Magnesiumstearate höchster Reinheit zu erhalten. Nach dem Waschen mit Aceton ist die Agglomeratbildung beim Trocknungsvorgang deutlich ausgeprägter, offenbar aufgrund der hydrophoben Wechselwirkungen der Partikeln. Trocknet man dagegen die wäßrige Suspension, bleibt die Agglomeratbildung weitgehend aus.
Ansonsten wurde schon bei der Fällung darauf geachtet, daß keine größeren Mengen (max. 1 %) freier Fettsäuren entstehen könnten. Das wurde durch Zusatz von Ammoniak und Magnesiumchlorid im geringen Überschuß erreicht.

Durch Variation der Ansatzkonzentrationen, der Fällungsgeschwindigkeit, des pH-Wertes, der Kristallreifezeit sowie der Trocknungstemperatur konnten Magnesiumstearate mit den verschiedensten physikalischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften erhalten werden.

Da, wie schon erwähnt, Handelspräparate als Fettsäurekomponenten hauptsächlich Palmitin- und Stearinsäure enthalten, wurden daneben in geringem Umfang Magnesiumpalmitat und Mischungen aus Magnesiumpalmitat und -stearat hergestellt. Alle diese Produkte sind im Kapitel 3 näher charakterisiert.

Zur Tablettenherstellung werden auch Calciumseifen verwendet, allerdings in weit geringerem Ausmaß. Daher wurden zu Vergleichszwecken auch geringe Mengen an Calciumstearat hergestellt. Beim Calciumstearat konnte nur eine Kristallform erhalten werden; außerdem erwies sich ein Calciumstearat mit vergleichbaren physikalischen Daten in seiner Schmierwirkung in allen Fällen dem Magnesiumstearat als unterlegen. Daher wurden die exakten Untersuchungen der Schmierfähigkeit im wesentlichen an Magnesiumseifen vorgenommen.

3. Eigenschaften der hergestellten Magnesiumstearate

3.1 Reinheit

Die Herstellung erfolgte aus chemisch reinen Ausgangssubstanzen. Es war daher auf chemisch-analytischem Wege nur noch auf ungenügend ausgewaschene Reaktionsprodukte (NH_4Cl) zu untersuchen. Außerdem wurde geprüft, ob sich durch die unterschiedlichen Bedingungen bei der Herstellung, insbesondere durch die unterschiedlichen pH-Werte, basische Salze [$(C_{15}H_{31}COO)(OH)Mg$] gebildet hatten, die eventuell zusammen mit freier Stearinsäure auskristallisiert waren.

3.1.1 Bestimmung der freien Fettsäure

Die Bestimmung des Anteils an freier Fettsäure wurde nach der Methode des DAC vorgenommen. Dabei wurden die freien Fettsäuren mit einem schwach alkalischen Ethanol / Ether-Gemisch herausgelöst und anschließend mit 0,1 N-NaOH titriert.

Bei den mit Aceton gewaschenen Magnesiumstearaten lag der Anteil an freier Fettsäure stets unter 0,1 %. Bei den Produkten, die - wie schon erwähnt - aus technologischen Gründen nicht mit Aceton gewaschen wurden, lag der Gehalt an freier Fettsäure bei 0,2 - 0,8 %.

3.1.2 Bestimmung des Magnesiumgehalts

Auch die Bestimmung des Magnesiumgehalts wurde nach der Vorschrift des DAC vorgenommen, allerdings wegen des Kristallwassergehaltes der Magnesiumstearate aus der bei 105°C getrockneten Substanz.
Nach Vorschrift wurde das Magnesiumstearat in Ethanol / Isobutanol mit konz. Ammoniak verseift und die Magnesiumionen mit 0,1 M-Na-ÄDTA-Lösung komplexometrisch bestimmt (Rücktitration mit 0,1 M-$ZnSO_4$-Lösung).
Wie Tabelle 1 zeigt, liegen bei den Produkten mit unterschiedlichem Kristallhabitus keine Differenzen im Magnesiumgehalt vor.

Tab.1: Magnesiumgehalt einiger der hergestellten Magnesiumstearate.
(Die Benennung entspricht der in Tab.7.)

Magnesiumstearat	Mg-Gehalt (%) (theor.: 4,11)
Plättchen Nr. 3	4,09
Plättchen Nr. 6	4,10
Plättchen Nr. 9	4,10
Nadeln Nr. 22	4,08
Nadeln Nr. 25	4,10
Nadeln Nr. 27	4,09
Plätt./Nad. Nr. 40	4,10

3.1.3 Bestimmung des Chlorid-Gehaltes

Die Bestimmung wurde entsprechend der Vorschrift des DAC vorgenommen. Wie im Europäischen Arzneibuch handelt es sich dabei um eine Grenzprüfung durch Vergleich zweier durch Silberchlorid getrübter Suspensionen.
Bei allen geprüften Magnesiumstearaten war die Trübung deutlich weniger ausgeprägt als in der Vergleichsprobe. Der Chlorid-Gehalt lag also stets weit unter dem zulässigen Grenzwert von 200 ppm.

3.1.4 Schmelzpunkt

In der Literatur (2,9) und in Firmenprospekten (16) findet man Angaben über den Schmelzpunkt von Magnesiumstearaten. Die Angaben schwanken zwischen 100 und 140°C. In einem Fall (APV-Hilfsstoffkatalog (9)) wird für reines Magnesiumstearat ein Schmelzpunkt von 88,5°C und für Gemische verschiedener Magnesiumseifen 120 - 140°C angegeben. Wegen dieser augenfälligen Unterschiede sollte auch in dieser Arbeit versucht werden, die Magnesiumstearate über die Schmelzpunkte zu charakterisieren.

Es zeigte sich aber bei den Untersuchungen am Schmelzpunktsmikroskop im polarisierten Licht sehr schnell, daß bei Magnesiumstearaten nicht von einem Schmelzpunkt gesprochen werden kann.

Wie auch die später beschriebenen DTA-Versuche bestätigen, gehen die pulverförmigen Magnesiumstearate bei ca. 120 - 140°C in zähflüssige transparente Massen über, die aber immer noch optisch anisotrop sind. Erst kurz vor der Zersetzungstemperatur (ca. 240°C) kann man von einer isotropen Phase sprechen. Beim Abkühlen bilden sich nach längerer Zeit rekristallisierende Bereiche aus, wobei die Masse jetzt aber immer vollständig transparent bleibt.

Deutliche Unterschiede dieser Erweichungstemperatur konnten nur bei Metallseifen mit verschiedenen Fettsäurekomponenten festgestellt werden (Tab.2).

Tab.2: Erweichungstemperaturen einiger der hergestellten Magnesiumseifen.

Magnesiumseife	Erweichungstemperatur (°C)
Mg-Palmitat Nadeln	115 - 125
Mg-Stearat Plättchen	130 - 140
Mg-Stearat Nadeln	130 - 140
Mg-Stearat Plättchen 1 % freie Stearinsäure	115 - 130
Mg-Stearat Nadeln 1 % freie Stearinsäure	120 - 130
Mg-Arachinat	135 - 150
Mg-Stearat Plätt./Nad.	130 - 140

Die unterschiedlichen Magnesiumstearate zeigten hier keine signifikanten Differenzen; natürlich macht sich aber ein Anteil freier Fettsäuren durch eine Erniedrigung dieser Erweichungstemperatur bemerkbar.

Bei Handelspräparaten sind die Unterschiede infolge der komplexen Fettsäurezusammensetzung größer. Ein Hinweis für die Qualität von Handelspräparaten hinsichtlich der Fettsäurezusammensetzung und der Reinheit kann aus der Bestimmung des Trocknungsverlustes bei 110°C erhalten werden. Dehnt man die Temperaturbelastung von 110°C auf 5 - 10 Stunden aus, so bilden hier Magnesiumstearate

ungünstiger Fettsäurezusammensetzung bereits transparente Massen. Daraus aber endgültige Schlüsse über die Qualität von Handelspräparaten zu ziehen, wäre völlig falsch. Die Erweichungstemperatur ist nur ein - keineswegs ausreichendes - Kriterium. Sie hat sich aber als wesentlich nützlicher erwiesen als die Bestimmung des Schmelzpunktes der freien Fettsäuren, wie es von den Arzneibüchern vorgeschrieben wird.

3.2 Physikalische Eigenschaften

3.2.1 Löslichkeit

Im DAC, wie auch in anderen Arzneibüchern, wird für Magnesiumstearat folgende Löslichkeit angegeben:

Wasser, Ethanol, Ether	praktisch unlöslich (0,01 %)
Chlorierte und aromatische Kohlenwasserstoffe, kalt	wenig löslich (1 - 3 %)
Chlorierte und aromatische Kohlenwasserstoffe, heiß	löslich (3 - 10 %)

Nach eigenen Untersuchungen sind diese Angaben nur teilweise richtig. Bei diesen Untersuchungen wurden die Magnesiumstearate in verschiedenen Lösungsmitteln bei verschiedener Temperatur gelöst und die Lösung durch ein 0,2 µm Filter filtriert (Celluloseacetat-Membranfilter oder Nuclepore ^{R} -Polycarbonat-Filter). Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand gewichtsanalytisch bestimmt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 3.

Tab.3: Löslichkeit von Magnesiumstearaten in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Löslichkeit (%)
Wasser	20	0,005
Wasser	50	0,01
Wasser	90	0,02
Ethanol	20	0,02
Ethanol	50	0,05
Benzol	20	0,3
Benzol	50	0,8
Chloroform	20	0,2
Chloroform	50	0,5
Miglyol-812-Neutralöl	20	0,5
Miglyol-812-Neutralöl	50	0,7

Die gefundenen Löslichkeiten stimmen für Wasser und Ethanol annähernd mit denen der Arzneibücher und auch anderer Literaturangaben überein (17).
Jedoch konnten die in Arzneibüchern angegebenen Werte für aromatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe nicht bestätigt werden. Im wesentlichen dürften dafür 2 Gründe maßgebend sein:
Einmal enthalten Produkte in Arzneibuchqualität neben freien Fettsäuren auch Anteile von Magnesiumsalzen niedrigmolekularer Fettsäuren. Zum anderen konnte festgestellt werden, daß in heißen organischen Lösungsmitteln rein optisch größere Mengen Magnesiumstearat in Lösung zu gehen schienen; beim anschließenden Filtrieren blieben sie jedoch als gallertartig gequollene Masse auf dem 0,2 µm Filter liegen. Hier waren augenscheinlich größere Aggregate von Magnesiumstearat kolloid im Lösungsmittel verteilt und durch Ähnlichkeit der Brechungsindices von Lösungsmittel und dispergierter Phase nicht sichtbar. Gröbere Filtermedien wurden von diesen Aggregaten anstandslos passiert. Eine Löslichkeit im monomolekularen Sinn war hier somit nicht gegeben.

Diese Tatsache sollte besonders in der Analytik Beachtung finden, wenn man versucht, störendes Magnesiumstearat aus dem Analysenansatz zu entfernen.

3.2.2 Bestimmung der Korngröße

Korngrößenbestimmungen stoßen bei Magnesiumstearat auf erhebliche Schwierigkeiten. Trockensiebungen sind schon aufgrund der kleinen Korngrößen und der Neigung zur elektrostatischen Aufladung aussichtslos. Auch Naßsiebungen und Sedimentationsverfahren sind wegen der geringen spezifischen Dichte von Magnesiumstearat (ca. 1 $g \cdot cm^{-3}$) (9) und wegen der schlechten Benetzbarkeit der Teilchen wenig erfolgversprechend. Dazu kommt die schon erwähnte Neigung zur Agglomeratbildung bei kleinen Korngrößen. Nach eigenen Erfahrungen sind diese Agglomerate in den verschiedensten Dispersionsmitteln schwer zu zerteilen. Außerdem besteht dabei immer die Gefahr, die Kristalle selbst zu zerstören. Wie mechanisch instabil Magnesiumstearat-Kristalle sind, läßt sich sehr leicht auf einem Objektträger demonstrieren. Bringt man Magnesiumstearat zwischen einen Objektträger und ein Deckgläschen und verschiebt das Deckgläschen seitlich unter geringem Druck mit dem Finger, so entsteht ein teilweise geschlossener Magnesiumstearat-Film, der mikroskopisch keine Einzelkristalle mehr erkennen läßt.

Es ist daher auch zu vermuten, daß z.B. das Coulter-Counter-Verfahren nicht zu exakten Meßwerten führt. Das sicherste Verfahren, aber auch das zeitlich aufwendigste, ist daher die Klassierung unter dem Mikroskop. Dieses Verfahren wurde auch zur Charakterisierung der hergestellten Magnesiumstearate angewendet. Dabei wurden entsprechend der vorgefundenen minimalen und maximalen Korngröße fünf Klassen ausgewählt und ca. 80 - 150 Teilchen ausgezählt. Die prozentualen Klassenhäufigkeiten wurden dann in ein RRSB-Netz (DIN 66145) übertragen und die Korngrößenparameter d´ (mittlere Korngröße) und n (Gleichmäßigkeitszahl) ermittelt. Diese Parameter sind u.a. in der Tabelle 7 aufgeführt. Bei den Magnesiumstearat-Plättchen sind die Durchmesser in zwei Dimensionen annähernd gleich, die mittlere Korngröße gibt daher eine anschauliche Charakterisierung. Bei den Nadeln wurde stets die Länge gemessen. Die bei den Nadeln angegebene

mittlere Korngröße d´ bezieht sich daher auf die Länge. Das Länge-Breite-Verhältnis liegt etwa bei 5 : 1 bis 10 : 1 .

Wenn die so in ihrer Korngröße bestimmten Magnesiumstearate zur Reduzierung ihres Wassergehaltes im Trockenschrank getrocknet wurden, wurde anschließend durch einen orientierenden Vergleich im Mikroskop festgestellt, ob sich Änderungen in der Korngröße ergeben hatten. In der Regel war das nicht der Fall, da die Trocknungsbedingungen entsprechend schonend gewählt wurden (max. 60°C).

Die Entscheidung, ob sich bei der Herstellung "feste" Agglomerate gebildet hatten, wurde folgendermaßen getroffen:
Auf einen Objektträger wurde etwas Magnesiumstearat gegeben und mehrmals mit einem weichen Pinsel über den Objektträger ausgestrichen. Durch anschließende mikroskopische Begutachtung konnte leicht eine Agglomeratbildung erkannt werden.

3.2.3 Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens

Die Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens der hergestellten Magnesiumstearate wurde mit Hilfe eines Stampfvolumeters entsprechend DIN 53194 vorgenommen. Die Methode ist z.B. in (15) näher charakterisiert.
Aus dem Schütt- und Stampfvolumen lassen sich Rückschlüsse auf die Teilchengrößen ziehen; Magnesiumstearate mit großer Teilchengröße haben im allgemeinen kleine Schüttvolumina. Vorsicht ist allerdings bei Teilchengrößen $< 3\ \mu m$ geboten. Dort ist die Neigung zur Agglomeratbildung bei der Herstellung so groß, daß bei diesen sehr kleinen Teilchengrößen auch kleine Schüttvolumina resultieren. Gleiches gilt natürlich auch, wenn - wie schon erwähnt - bei der Herstellung zu scharf abfiltriert wurde.

Magnesiumstearate mit ausgeprägter Nadelform haben naturgemäß größere Schüttvolumina als plättchenförmige. Das Stampfvolumen und besonders der Unterschied zwischen Schütt- und Stampfvolumen ist ein Maß für die Eigenschaft eines Pulvers, sein scheinbares Volumen unter äußerer mechanischer Einwirkung (Bewegung, Rütteln und Stampfen) zu verringern bzw. seine scheinbare Dichte zu erhöhen. Große Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfvolumen können unter Umständen

zu Schwierigkeiten bei der Verarbeitung führen. Die Pulver fließen dann schlecht aus Vorratsbehältern, und besonders eine volumenabhängige Dosierung ist erheblich behindert. Im Fall der Magnesiumstearate könnte dies zu einer Verschlechterung der Verteilung auf dem zu tablettierenden Gut führen, da die Einsatzkonzentrationen sehr niedrig liegen.

Die in der Tabelle 7 aufgeführten Werte für die hergestellten Magnesiumstearate zeigen, daß es unter den genormten Stampfbedingungen nicht zu einer so starken Volumenverdichtung kommt, daß die Verteilung unter der Tablettenmasse entscheidend behindert würde. Dies konnte auch bei den Versuchen zur Bestimmung der Schmierfähigkeit bestätigt werden. Versuche mit demselben Magnesiumstearat, einmal vor und einmal nach dem Stampfen, führten unter den gewählten Mischbedingungen (siehe 4.7) nicht zu einer Veränderung der Schmierwirkung. Entscheidender ist der Wert des Schüttvolumens, weil schon daraus auf eine Agglomeratbildung geschlossen werden kann, die - wie noch gezeigt wird - zu einer Verschlechterung des Schmierverhaltens führt, wenn die Agglomerate durch den Mischvorgang nicht redispergiert werden können.

3.2.4 Bestimmung des Wassergehaltes

Aus der Dissertation von Müller (3) war bekannt, daß der Wassergehalt von Magnesiumstearaten in Zusammenhang mit deren Schmiereigenschaften bei der Tablettierung stehen mußte. Bei den dort untersuchten Magnesiumstearat-Handelspräparaten hatten - mit Ausnahmen - die Produkte mit hohem Wassergehalt die bessere Schmierfähigkeit.

Die Bestimmung des Wassergehaltes war daher zur Charakterisierung der selbsthergestellten Magnesiumstearate von entscheidender Wichtigkeit. Dazu wurden im wesentlichen zwei Methoden eingesetzt: der Trocknungsverlust bei $110^{\circ}C$ und die simultane Differentialthermoanalyse/Thermogravimetrie.

3.2.4.1 Thermogravimetrie

Bei den thermogravimetrischen Untersuchungen (näher charakterisiert im Kapitel 3.2.5.1) stellte sich sehr schnell heraus, daß durch die Variationen des Herstellungsverfahrens Magnesiumstearate mit unterschiedlichem Wassergehalt erhalten werden konnten.

Wenn die Produkte nach der Herstellung unter äußerst milden Bedingungen getrocknet wurden (max. 40°C), enthielten die Plättchen stets ca. 2 Mol Wasser, die Nadeln ca. 3 Mol. Wenn allerdings die Magnesiumstearate direkt nach der Fällung abfiltriert wurden, ohne daß ihnen Gelegenheit zum Kristallwachstum gegeben wurde, entstanden stets Produkte mit etwa 1 Mol Wassergehalt.
Die hierbei gebildeten Kristalle, oder besser Kristallite, waren in ihrem Kristallhabitus unter dem Mikroskop wegen ihrer geringen Größe nicht zu identifizieren. Die später beschriebenen röntgenographischen Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß in diesem Fall auch im alkalischen Milieu eine eher plättchenförmige Modifikation vorliegen muß.
Außerdem konnten durch entsprechende thermische Vorbehandlung aus den wasserreichen Formen, wasserärmere mit ca. 1 Mol Kristallwasser und wasserfreie erhalten werden. Im Hinblick auf den bei Handelsprodukten stets relativ geringen Wassergehalt (zwischen 1 und 5 %, entspr. 0,3 - 1,8 Mol) war es äußerst wichtig, die Schmierwirkung der wasserreichen Formen mit der der wasserärmeren, aber vom Aussehen her gleichen Formen zu vergleichen. Repräsentativ für die vielen hergestellten Magnesiumstearate sind die thermogravimetrisch ermittelten Wassergehalte einiger Produkte in Tabelle 4 aufgeführt.

Es muß aber schon jetzt darauf hingewiesen werden, daß Magnesiumstearate, die praktisch wasserfrei getrocknet wurden, nach Lagerung in feuchter Atmosphäre wieder bis zu etwa 2 % Wasser oberflächlich adsorbieren können. Dieses Wasser stellt natürlich, wie man aus röntgenographischen Untersuchungen erkennen kann, kein Kristallwasser dar. Wie später gezeigt wird, hat dieses adsorptiv gebundene Wasser praktisch keinen Einfluß auf die Schmierwirkung. Bei Handelspräparaten muß aber immer mit Adsorptionswasser gerechnet werden, so daß einfache Wassergehaltsbestimmungen dort unter Umständen zu Fehlinterpretationen führen können.

Tab.4: Thermogravimetrisch ermittelter Wassergehalt einiger Magnesiumstearate. Die beiden letzten Produkte wurden bei 60°C im Trockenschrank 3 Stdn. lang erhitzt. Die Bezifferung korrespondiert mit der in Tabelle 7.

Magnesiumstearat	Wassergehalt (thermogravimetrisch)
Plättchen Nr. 4	5,4 % (2 Mol = 5,74 %)
Plättchen Nr. 1	5,6 %
Nadeln Nr. 23	7,6 % (3 Mol = 8,38 %)
Nadeln Nr. 20	8,1 %
Plättchen Nr. 10	2,5 % (1 Mol = 2,96 %)
Nadeln Nr. 21	2,6 %

3.2.4.2 Bestimmung des Trocknungsverlustes

Eine andere Methode um bei reinen Magnesiumstearaten den Wassergehalt zu bestimmen, ist der Trocknungsverlust. Die Methode wurde in bekannter Weise in einem Trockenschrank bei 110°C während 24 Stdn. durchgeführt. Wie die Werte in Tabelle 5 zeigen, sind die Gewichtsverluste mit den thermogravimetrisch bestimmten naturgemäß vergleichbar, wenn auch immer um ca. 0,5 - 1 % höher. Ein Grund dafür dürfte die wesentlich längere Temperatureinwirkung im Trockenschrank gegenüber der Thermogravimetrie sein. Dies führt dann zu einem teilweisen Verdampfen der freien Fettsäuren, besonders bei Handelsqualitäten mit hohem Anteil niedermolekularer, leicht verdampfbarer Fettsäuren.

Wie schon erwähnt, bilden bei dieser Bestimmung Magnesiumstearat-Handelspräparate, die neben Stearaten größere Mengen niedrigmolekularer fettsaurer Salze enthalten, bereits bei 110°C zähflüssige, transparente Massen, während die hier geprüften reinen Magnesiumstearate ihre pulverförmige Konsistenz beibehalten.

Tab.5: Wassergehalt einiger Magnesiumstearate, bestimmt durch den Trocknungsverlust bei 110°C. Die beiden letzten Produkte wurden vorher bei 60°C 3 Stdn. lang erhitzt. Die Bezifferung entspricht der in den Tabellen 4 und 7.

Magnesiumstearat	Wassergehalt (bestimmt aus Trocknungsverlust bei 110°C)
Plättchen Nr. 4	5,9 % (2 Mol = 5,74 %)
Plättchen Nr. 1	6,1 %
Nadeln Nr. 23	8,5 % (3 Mol = 8,38 %)
Nadeln Nr. 20	8,5 %
Plättchen Nr. 10	3,0 % (1 Mol = 2,96 %)
Nadeln Nr. 21	3,3 %

Da die Wassergehaltsbestimmung im Trockenschrank wesentliche apparative und zeitliche Vorteile bietet, wurde sie auch dazu benutzt, um während der Untersuchungen routinemäßig zu verfolgen, ob sich während der Lagerung der Magnesiumstearate Veränderungen im Wassergehalt ergeben hatten. Dies war aber im Rahmen der Genauigkeit dieser Methode nicht der Fall.

3.2.4.3 Elementaranalyse

Bei einigen Magnesiumstearaten, die anfangs zur Reinheitsbestimmung einer Elementaranalyse unterzogen wurden und deren Wassergehalt durch thermogravimetrische Bestimmung bekannt war, konnte der Wassergehalt aus dem Kohlenstoffgehalt berechnet werden. Die auch schon von Müller (22) veröffentlichten Ergebnisse zeigt die Tabelle 6.

Hier ergibt sich, ebenso wie aus den anderen Bestimmungen, ein Wassergehalt von 2 Mol für die Plättchen und von 3 Mol für die Nadeln. Wie schon erwähnt, ist der Wassergehalt stark von der thermischen Vorbelastung der Probe abhängig. Die Übergänge im Wassergehalt sind dabei absolut fließend und es wurden keinesfalls immer so "ideale" molare Wassergehalte gefunden, wie bei den in Tabelle 6 ausgewählten Proben.

Tab. 6: Wassergehalt einiger Magnesiumstearate, elementaranalytisch über den Kohlenstoffgehalt bestimmt.

Magnesiumstearat	Kohlenstoffgehalt (%)	Wassergehalt (berechnet aus % C)
Plättchen *)	70,07	2,99
Plättchen	69,04	5,77
Nadeln	67,0	8,30
theoretische Werte:		
Plättchen 1 Mol H_2O	70,97	2,96
Plättchen 2 Mol H_2O	68,93	5,74
Nadeln 3 Mol H_2O	66,52	8,38

*) Substanz bei 40°C im Vakuum getrocknet

Tab. 7: Physikalische Daten der in der Untersuchung verwendeten selbsthergestellten Magnesiumstearate. (Nähere Erläuterungen im Text.)

Magnesiumstearat Nr.	Kristall-form	Korngröße d´ (µm)	Korngröße n	feste Agglomerate bis (µm)	Wasser-gehalt (%)	Schütt-volumen ($cm^3 \cdot g^{-1}$)	Stampf-volumen ($cm^3 \cdot g^{-1}$)
1	Plättchen	60	0,9	—	5,6	6,5	5
2	"	60	0,9	—	3,2	6	5
3	"	60	0,9	—	< 1	6	4,5
4	"	29	1,1	—	5,4	8	6,5
5	"	29	1,1	—	2,8	8	6
6	"	29	1,1	—	< 1	7,5	6
7	"	12	1,2	—	4,9	10	8
8	"	12	1,2	—	3,1	9	7,5
9	"	12	1,2	—	< 1	9,5	7,5
10	"	3	1,5	—	2,5	10	7,5
11	"	3	1,5	—	< 1	9	7,5
12	"	< 2	—	20	2,6	4	3,5
13	"	< 2	—	25	< 1	3,5	3
14	"	35	0,8	250	2,7	5	4,5
15	"	18	1,0	300	2,4	5,5	4,5

Fortsetzung Tab. 7

Magnesiumstearat Nr.	Kristallform	Korngröße d´ (µm)	n	feste Agglomerate bis (µm)	Wassergehalt (%)	Schüttvolumen ($cm^3.g^{-1}$)	Stampfvolumen ($cm^3.g^{-1}$)
20	Nadeln	49	1,5	—	8,1	14	9
21	"	49	1,5	—	2,6	12	7,5
22	"	49	1,5	—	< 1	12	7,5
23	"	20	1,7	—	7,6	15	10
24	"	20	1,7	—	2,7	12,5	9
25	"	20	1,7	—	< 1	12	10
26	"	5	2,0	—	7,9	16	11
27	"	5	2,0	—	< 1	13	8
28	"	40	1,0	300	7,9	6	5
29	"	18	1,1	180	7,5	8	6,5
30	Plätt./Nad.	33	0,9	—	5	11	8
31	"	15	1,2	—	4,8	12,5	9
Magnesiumpalmitat Nr.							
40	Plättchen	16	1,3	—	6,1	12	8,5
41	Nadeln	25	1,8	—	8,8	14	9,5

3.2.5 Differentialthermoanalytische Untersuchungen

Erste differentialthermoanalytische Untersuchungen an Metallseifen wurden 1950 von Vold und Mitarbeitern (23,24) und Penther et al. (25) durchgeführt. Die dabei erhaltenen Werte für die Phasenübergänge müssen jedoch als wenig exakt angesehen werden (11), weil Substanzen in technischer Reinheit verwendet wurden. Außerdem trockneten die Autoren die Seifen bei Temperaturen von 100°C. Dies hat wesentliche Veränderungen bezüglich des Wassergehaltes und - wie noch gezeigt wird - auch bezüglich der Kristallstruktur und damit des Verhaltens bei thermoanalytischen Untersuchungen zur Folge.
Vold erkannte aber bereits, daß häufig ein Schmelzpunkt nicht feststellbar ist, und die beobachteten thermischen Reaktionen Phasenumwandlungen zuzuordnen sind. Diese Erkenntnis scheint aber wieder in Vergessenheit geraten zu sein, wie die Ausführungen in Kapitel 3.1.4 gezeigt haben; sie stimmt aber mit meinen und den Untersuchungen Müllers (11) überein. 1962 veröffentlichte Lóránt (26) thermoanalytische und thermogravimetrische Untersuchungen an verschiedensten Metallseifen, auch an Magnesiumstearat. Leider wurden auch dabei heterogen zusammengesetzte technische Produkte verwendet. Der Autor spricht selbst von einer nicht charakteristischen DTA-Kurve beim Magnesiumstearat und von einer unscharfen Ausbildung des "Schmelzpunktes".

In der Tat zeigt die DTA-Kurve ein ausgesprochen breit angelegtes endothermes Maximum bei 115°C. Ein Gewichtsverlust ist aus der thermogravimetrischen Kurve bis 200°C nicht festzustellen. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß es sich hier um ein kristallwasserfreies Magnesiumstearat gehandelt hat, wie man es auch unter Handelspräparaten findet.
Ganz anders sehen thermoanalytische und thermogravimetrische Kurven reiner wasserhaltiger Magnesiumstearate aus. Auf die ausführlichen Untersuchungen über das thermoanalytische Verhalten von Metallseifen, die in unserem Arbeitskreis von Müller durchgeführt und veröffentlicht wurden (11,20,21,22), sei hier nur hingewiesen.
Da aber die von mir hergestellten und verwendeten Magnesiumstearate in der gleichen Apparatur (Linseis-Thermowaage L 81) thermoanalytisch charakterisiert wurden, sollen die Methode und die erhaltenen Ergebnisse kurz skizziert werden.

3.2.5.1 Kombinierte Differentialthermoanalyse / Thermogravimetrie (DTA/TG)

Die zu untersuchende Probe und eventuell eine thermoanalytisch inerte Substanz (z.B. geglühtes Al_2O_3) wurden in je einem Platintiegel, von einem die Tiegel gemeinsam umgebenden Ofen programmiert linear aufgeheizt. Proben- und Referenztiegel sind jeweils Teil eines Thermoelementenpaares aus Pt/PtRh, mit dem Temperaturdifferenzen zwischen Probe und Referenz registriert werden können. Erfährt nun die Probe während des kontinuierlichen Aufheizens physikalische oder chemische Veränderungen, die mit einer Energiezu- oder -abnahme verbunden sind, werden sich diese als Temperaturunterschiede zur Referenzprobe (oder zum leeren Referenztiegel) bemerkbar machen.
Schmilzt z.B. die Probe oder verdampfen Kristallwasser oder adsorptiv gebundenes Wasser, was ja stets mit einer Energieaufnahme verbunden ist, kann dies an der DTA-Kurve als endothermer Peak erkannt werden. Ebenso verlaufen Modifikationsumwandlungen, während sich Zersetzungsreaktionen zumeist durch einen exothermen Kurvenverlauf bemerkbar machen. Außerdem können Verunreinigungen durch Peakverschiebungen oder neue charakteristische Peaks erkannt werden. Es würde jedoch hier zu weit führen, alle Möglichkeiten, die die Differentialthermoanalyse gerade in der pharmazeutischen Technologie bietet, zu diskutieren. Dafür sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (27).

Um einen Kristallwasserverlust von einem anderen endothermen Vorgang unterscheiden zu können, ist es äußerst sinnvoll, DTA-Untersuchungen mit thermogravimetrischen Untersuchungen zu verbinden.

Bei der verwendeten Apparatur ist diese Möglichkeit dadurch gegeben, daß die Tiegel an einem Quarzstab gefestigt sind, der die Verlängerung des Waagebalkens einer empfindlichen elektromagnetischen Waage (Zero-Balance-Typ) bildet. Es konnten damit Gewichtsabweichungen der Probe im Verlauf des Aufheizens bis zu 0,1 µg angezeigt werden. Somit war es möglich, den Gewichtsverlust von Magnesiumstearat über die Temperatur zu verfolgen und als Wasserverlust kenntlich zu machen.

Prinzipiell sind mit einer DTA-Messung auch quantitative Aussagen bezüglich der Molwärme oder der Umwandlungsenthalpien der Probe möglich. Voraussetzung dafür ist aber eine sehr kleine Probenmenge, die auf die Oberfläche der Tiegel aufgeschmolzen wird. Bei pulverförmigen Proben wird sonst der Wärmetransport zur Substanz durch die lockere Packung behindert. Ebenso ergibt sich bei Verwendung größerer Substanzmengen ein Temperaturgradient in der Schüttgutsäule, der zu erheblichen Meßwertverfälschungen führt.
Diese Voraussetzung war bei der simultanen DTA/TG-Anlage und durch die Natur der Proben nicht erfüllt. Es wurden wegen der Bestimmung des Gewichtsverlustes Probenmengen > 30 mg in offenen Tiegeln verwendet; störend kommt eine Drift der Basislinie durch Anordnung der Proben auf einer Waage und damit verbundene mangelnde Symmetrie von Probe und Referenz im Ofen hinzu.
Exakte quantitative Aussagen lassen sich daher bei der verwendeten Methode nur für die Thermogravimetrie machen. Trotzdem sind die DTA-Kurven in ihrem Verlauf charakteristisch für die unterschiedlichen, selbst hergestellten Magnesiumstearate und können gut als Vergleich zu entsprechenden Kurven von Handelspräparaten verwendet werden; dies wird im letzten Teil dieser Arbeit aufgezeigt werden.

Die zur Charakterisierung der hergestellten Magnesiumstearate nötigen DTA/TG-Kurven sind in Abbildung 4 dargestellt. Der Übersichtlichkeit wegen wurden die Kurven nur bis $150^{\circ}C$ gezeichnet. Alle Substanzen gehen bei $180\text{-}200^{\circ}C$ unter exothermem DTA-Signal und Gewichtsverlust in Zersetzung über. Die registrierten Kurven wurden nach der klassischen Methode durch Anlegen der Tangente im Wendepunkt der Anstiegsflanke ausgewertet. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Lage der Peaks von der Aufheizrate abhängig ist. Mit größerer Aufheizgeschwindigkeit verschieben sie sich zu höheren Temperaturen, die Anstiegsflanke wird steiler, die Signale also deutlicher. Die Aufheizrate ist - zumindest bei einigen simultanen DTA/TG-Anlagen - also immer ein Kompromiß zwischen Temperaturgenauigkeit und Deutlichkeit der Signale. Für die verwendete Thermowaage trifft das aufgrund der Trägheit der Temperaturmeßeinrichtung in besonderem Maße zu. Streng vergleichbar sind daher nur Diagramme, die unter gleichen Apparatebedingungen und Aufheizraten aufgenommen wurden. Die DTA/TG-Daten sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

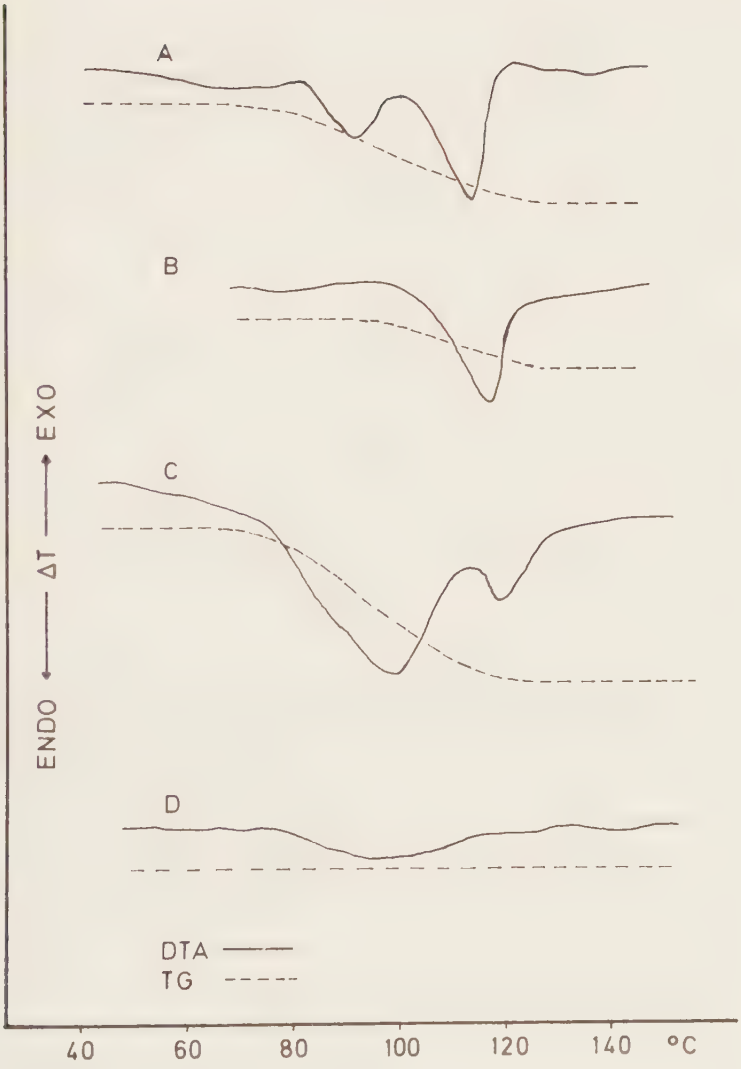


Abb.4: DTA/TG-Diagramme reiner Magnesiumstearate.

A Plättchen, 2 Mol H_2O Probenmenge: 30-40 mg
B Plättchen, 1 Mol H_2O Aufheizrate: $5^{o}C$/min
C Nadeln , 3 Mol H_2O
D Plättchen, wasserfrei

Tab.8: DTA/TG-Daten reiner Magnesiumstearate.

Magnesium-stearat	Kristall-form	Umwandlungs-punkte (°C)	Gewichtsverlust (%)	bei (°C)
A	Plättchen	55 (endo)	5,2	70-118
		82 (endo)		
		103 (endo)		
		195 (exo)	(Zersetzung)	
B	Plättchen	72 (endo)	2,5	38-125
		98 (endo)		
		190 (exo)	(Zersetzung)	
C	Nadeln	50 (endo)	8,1	50-124
		76 (endo)		
		89 (endo)		
		114 (endo)		
		200 (exo)	(Zersetzung)	
D	wasserfrei	175 (exo)	(Zersetzung)	

Auffallend ist, daß alle deutlich endothermen Signale mit dem Gewichtsverlust, in diesem Fall Wasserverlust, einhergehen und daher im wesentlichen auch der Verdampfungsenthalpie des Wassers zugeordnet werden müssen. Umwandlungen der Kristallform sind den DTA-Signalen nicht zu entnehmen. Lediglich die endotherme Ausbuchtung bei der praktisch wasserfreien Substanz könnte einer Phasenumwandlung zugeschrieben werden. Diese DTA-Signale quantitativ auszuwerten, erscheint aus den eingangs dieses Kapitels angeführten Gründen wenig sinnvoll.

3.2.5.2 Differential-Scanning-Calorimetry (DSC)

Genauer als in der DTA/TG-Anlage läßt sich das thermoanalytische Verhalten der Magnesiumstearate in einer DSC-Apparatur verfolgen. Bei dieser Technik werden in einigen Anlagen Probe und Referenz getrennt aufgeheizt. Kommt es dabei z.B. zu einer endothermen Phasenumwandlung, so muß - um die Temperaturgleichheit von Probe und Referenz aufrechtzuerhalten - die Probe entsprechend stärker

beheizt werden. Die dazu notwendige Strommenge dient als Beurteilungskriterium und wird - analog den DTA-Signalen - von einem Schreiber über die Temperatur aufgezeichnet. Die Strommenge entspricht der Fläche des Peaks auf dem Schreiberblatt, so daß mit dieser Methode leichter quantitative Messungen gemacht werden können. Im Gegensatz dazu werden aber bei der eingesetzten DuPont 990/910 DSC-Apparatur die thermischen Umwandlungsenergien analog dem beschriebenen DTA-Verfahren bestimmt, d.h. für Probe und Referenz wird nur ein gemeinsamer Ofen verwendet.

Die den Magnesiumstearaten der Abbildung 4 entsprechenden DSC-Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt; die Umwandlungspunkte, die wieder über die Anstiegsflanken der Peaks ausgewertet wurden, sind in Tabelle 9 aufgeführt.
Jetzt kann man sicher erkennen, daß Magnesiumstearate mit 2-3 Mol Wassergehalt zwei endotherme Signale ergeben; dabei ist bei den Nadeln der erste Umwandlungspunkt deutlich nach höherer Temperatur verschoben und auch sehr viel ausgeprägter. Die Hauptmenge des Wassers bei den wasserreichen Nadeln scheint also unter 100°C zu verdampfen. Möglicherweise ist das erste endotherme Signal der Plättchen A oberflächlich adsorbiertem Wasser zuzuordnen, was jedoch ohne aufwendige Röntgenuntersuchung mit der Guinier-Lenné-Technik *) nicht zu entscheiden ist. Müller konnte in seinen Untersuchungen bei ähnlichen Magnesiumstearat-Plättchen mit dieser Methode nachweisen, daß das dort bei ca. 50°C verdampfende Wasser nur oberflächlich adsobiert war, während der entsprechende Gewichtsverlust bei den Nadeln mit einer gravierenden Änderung des Kristallgitters einherging. Es war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit, weitere Röntgenstrukturanalysen durchzuführen, so daß - auch aus zeitlichen Gründen - darauf verzichtet wurde.

Im DSC-Signal der Plättchen P ist bei 68°C deutlich der Schmelzpunkt der bei diesem Präparat nicht restlos ausgewaschenen Stearinsäure zu erkennen, eine Information, die in dieser Deutlichkeit den DTA/TG-Diagrammen nicht zu entnehmen war.
Die Daten in Tabelle 9 sind apparaturbedingt etwas abweichend von denen in Tabelle 8, entsprechen in ihrem Verlauf jedoch denen der DTA-Kurve.

---

*) Bei der Guinier-Lenné-Technik werden Röntgen-Interferenzen von Kristallpulvern in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht.

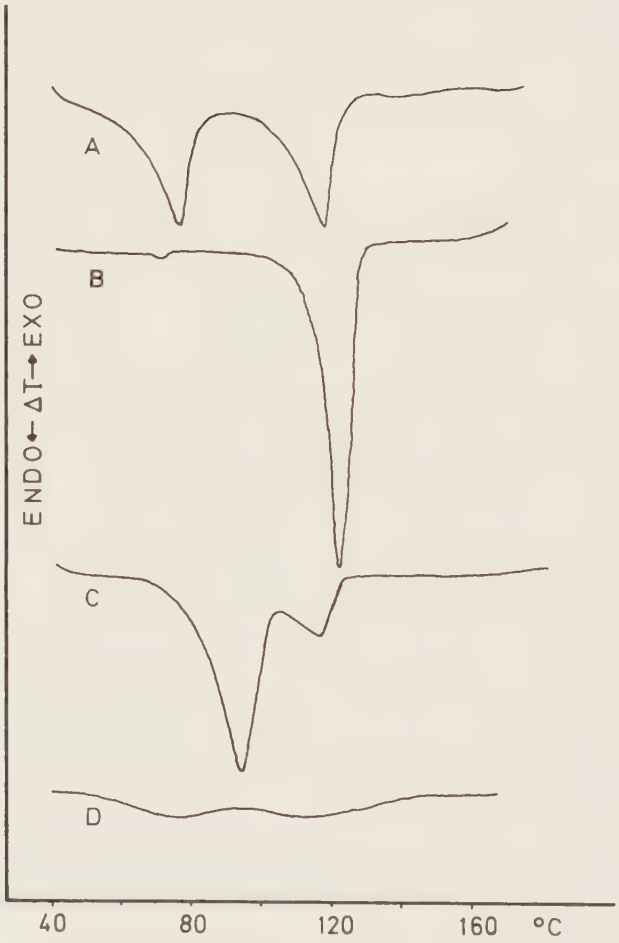


Abb.5: DSC-Kurven reiner Magnesiumstearate.
A Plättchen, 2 Mol H_2O ; B Plättchen, 1 Mol H_2O ;
C Nadeln, 3 Mol H_2O ; D Plättchen, 3 Mol H_2O .

Tab.9: DSC-Daten reiner Magnesiumstearate.
Gerät: DuPont DSC 990/910, Heizrate: 10°C/min

Magnesium-stearat	Kristallform	Umwandlungs-punkte (°C)
A	Plättchen (5,4 % H_2O)	58 (endo) 100 (endo)
B	Plättchen (2,5 % H_2O)	68 (endo) (freie Stearinsäure !) 110 (endo)
C	Nadeln (7,6 % H_2O)	50 (endo) (schleichend) 78 (endo) 110 (endo)
D	wasserfrei	48 (endo) (H_2O adsorb. !) 95 (endo)

Bei bekannter Einwaage und bekannter kalorimetrischer Empfindlichkeit der DSC-Apparatur sind quantitative Auswertungen zwar leichter möglich als mit DTA/TG-Messungen, aber die Natur der Magnesiumstearat-Thermogramme läßt exakte Bestimmungen schwerlich zu (die einzelnen endothermen Kurven liegen zu dicht beieinander und überschneiden sich).

In grober Näherung ergab sich aber für die Nadeln stets eine höhere Gesamtenthalpie als für die Plättchen (nach Abzug der Verdampfungsenthalpie des Wassers). Diese, auch von Müller getroffene Feststellung (22), könnte darauf zurückgeführt werden, daß die Nadeln eine energetisch günstigere Anordnung der Moleküle besitzen. Um diese Ordnung aufzuheben, benötigt man einen entsprechend höheren Energiebetrag. Diese Kenntnis ist unter Umständen bedeutend für die Beurteilung von Magnesiumstearat-Handelspräparaten, weil auffallenderweise solche mit hohem Nadelanteil auch meistens gute Schmiereigenschaften haben.

3.2.6 Struktur von Magnesiumstearat und ihr theoretischer Einfluß auf die Schmiereigenschaften

Neben anderen Arbeitskreisen (23,24,30,31-35) beschäftigten sich auch Koga und Matuura (36) mit der Struktur von Metallseifen. Sie entwickelten zwei Vorschläge für die Struktur von Di-Seifen (Abb.6).

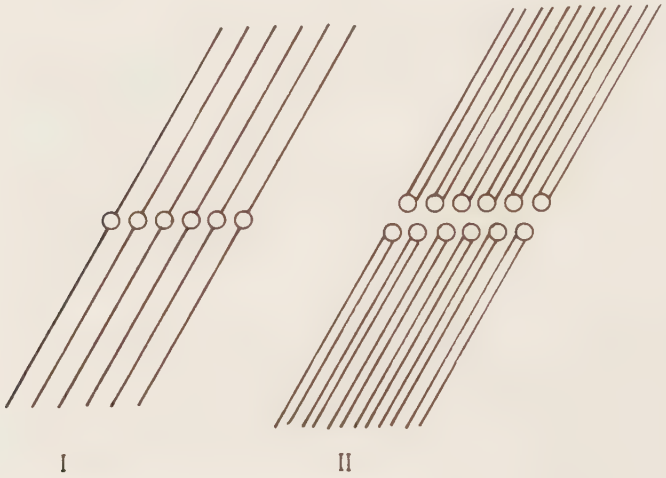


Abb.6: Kristallstruktur von Di-Seifen nach (36).
I: Monschichtstruktur, II: Doppelschichtstruktur

Nach Müllers Untersuchungen (11,20-22) sind diese Vorschläge irreal. Er postulierte eine monoklin / orthorhombische Anordnung für kristallwasserhaltige Magnesiumstearate, sowohl für Plättchen als auch für die Nadeln. Dabei lassen die nach den Röntgenuntersuchungen ausgewerteten Indizierungsprogramme sowohl Möglichkeiten für eine monokline wie auch orthorhombische Struktur zu. Als gesichert erscheint die Tatsache, daß diese kristallwasserhaltigen Magnesiumstearate in einer lamellaren "smektischen" Schichtgitterstruktur auskristallisieren, wie in Abbildung 7a dargestellt ist. Deutlich sind hier die Spaltebenen zu erkennen, die - ähnlich wie

beim Graphit - die Wirkung von Magnesiumstearat als Feststoffschmiermittel begründen. Beide Kristallformen gehen oberhalb 80°C in eine hexagonal,"nematische" Ordnung über (Abb.7b), die auch entsteht, wenn Metallseifen über einen Schmelzprozeß (2.1) hergestellt werden. Hier sind nun keine Schmierebenen mehr zu erkennen. Diese Tatsache läßt schon von der Theorie her die schlechten Schmiereigenschaften solcher Produkte erkennen.

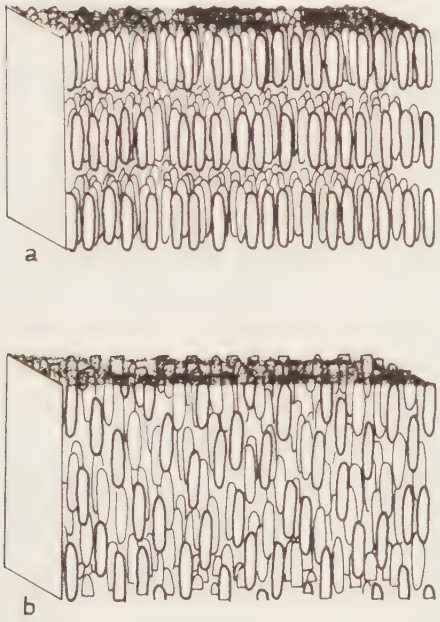


Abb.7: Seifenstrukturen nach (37).
a = lamellare, smektische Struktur
b = hexagonale, nematische Struktur

Entscheidend für die Ausbildung der lamellaren Struktur ist der Einbau von Kristallwasser in die Carboxylat-Ebenen.
Den möglichen Aufbau der drei wahrscheinlichen Magnesiumstearat-Hydrate gibt Müller in Einklang mit den Arbeiten von Stanley (38) entsprechend Abbildung 8 an.

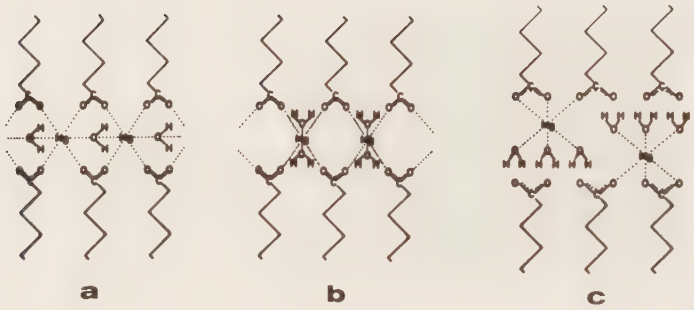


Abb. 8: Struktur von Magnesiumseifen nach (21).
a = Monohydrat, b = Dihydrat, c = Trihydrat

Daraus werden auch die Beobachtungen bezüglich der Benetzbarkeit mit Wasser bei der Herstellung von Magnesiumstearaten durch den Fällprozeß erklärt:

" Im Anfang befinden sich in den Schichtzwischenräumen der polaren Seifenenden die hydratisierten Magnesiumionen, die in elektrostatischer Wechselbeziehung zu den hydratisierten Carboxylationen treten. Mit zunehmender Desolvatation werden die Bindungskräfte größer, bis die Magnesiumionen in einer in Abb. 8 gemäßen Form fixiert werden. Jetzt ist das Wasser nicht mehr in der Lage, in die Schichtzwischenräume einzudringen; das Teilchen wird stark hydrophob und ist nicht mehr zur Quellung befähigt. Die hydrophoben Wechselwirkungen

der Kohlenwasserstoffketten untereinander sind so groß, daß sich anscheinend in keiner organischen Flüssigkeit echte Lösungen herstellen lassen." (siehe 3.2.1)

Aus diesen Strukturen werden folgende Rückwirkungen auf die Schmiereigenschaften postuliert:
Neben hexagonal-nematischen Anteilen sollte ein Magnesiumstearat keine Trihydrate enthalten, wenn es als Feststoff-Schmiermittel Verwendung finden soll. Durch die dann aufgeweiteten Schichtebenen würde der Schmierfilm seine Belastungsfähigkeit verlieren (39).

3.2.7 Mikroskopische Untersuchungen im polarisierten Licht

Ob es sich um eine lamellar-smektische Anordnung der Magnesiumstearat-Moleküle handelt, die ja stets mit dem Einbau von Kristallwasser und damit mit guten Schmiereigenschaften verbunden ist, ließ sich mit einiger Sicherheit auch mit dem Polarisationsmikroskop überprüfen, zumindest bei den in dieser Untersuchung verwendeten Magnesiumstearaten.
Im Gegensatz zu der kristallwasserfreien hexagonal-nematischen Struktur scheinen Kristalle mit lamellarer, smektischer Struktur eine deutlich ausgeprägtere Doppelbrechung zu haben. Hexagonale Kristalle sind stets optisch einachsig, während die des rhombischen Systems optisch zweiachsig sind. Nun sind optisch einachsige Kristalle keineswegs isotrop. Die Gangunterschiede des ordentlichen und des außerordentlichen Strahls scheinen bei den hexagonalen Magnesiumstearat-Kristallen so gering zu sein, daß sie in einem einfachen Polarisationsmikroskop nicht mehr wahrgenommen werden können.

Auch die Gangunterschiede der lamellar-smektischen Form sind gering und wegen der Kristallform (dünne Plättchen oder dünne Nadeln) schwer sichtbar zu machen. Solche geringen Gangunterschiede kann man am besten mit Hilfe eines Gipsplättchens (λ-Plättchen) mit der Interferenzfarbe Rot erster Ordnung sichtbar machen (18). Diese Farbe wird auch als "sensibles Rot" bezeichnet, weil die Farbe bei geringer Abnahme der Gangunterschiede in Gelb, bei Zunahme in Blau umschlägt.

Das Gipsplättchen wird zwischen Polarisator und Präparat so angeordnet, daß nach dem Analysator im Okular die Untergrundfarbe Rot erkennbar wird. Gut ausgebildete lamellar-smektische Magnesiumstearat-Kristalle zeigen jetzt deutlich gelbe oder blaue Farben, Nadeln allerdings in geringerem Maße als Plättchen. Die hexagonale, wasserfreie Form behält die rote Farbe des Untergrundes. Liegen allerdings in der Höhe geschichtete Agglomerate oder Agglomerate kleinster Kristalle (< 2 µm) vor, so ist nur die Mischfarbe Grün zu erkennen.

Ganz so deutliche Unterschiede wie bei selbsthergestellten Magnesiumstearaten sind bei Handelspräparaten kaum zu finden. Allerdings weisen die tablettentechnologisch "guten" Handelspräparate immerhin einen Kristallanteil von 10-30 % auf, bei dem sich die Doppelbrechung in der oben beschriebenen Form bemerkbar macht.

Es muß aber betont werden, daß diese Methode mit einiger Vorsicht anzuwenden ist. Interferenzfarben treten unabhängig von der Kristallstruktur auch in Abhängigkeit von der Dicke mehr oder weniger auf, z.B. bei plättchenförmigen Kristallen. Dies kann der Grund für die weniger ausgeprägten Farben der Nadeln sein. Die beschriebenen Beobachtungen sind als rein empirische Aussagen zu betrachten, die sich jedoch auf Untersuchungen von ca. 60 selbsthergestellten und 20 im Handel erhältlichen Magnesiumstearaten stützen.

3.2.8 Röntgenographische Charakterisierung der hergestellten Magnesiumstearate

Aus den einfachen Wassergehaltsbestimmungen (Kap. 3.2.3) läßt sich zwangsläufig nicht mit Sicherheit ermitteln, ob und inwieweit die festgestellte Wassermenge am Kristallaufbau beteiligt ist. Wenn das Wasser nur oberflächlich adsorbiert vorliegt, hätte es - entsprechend dem im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Kristallaufbau - keinen Einfluß auf die Schmierfähigkeit.
Dieses Problem läßt sich aber relativ einfach durch eine röntgenographische Untersuchung klären. Schon die an technischen Magnesiumstearaten durchgeführten Beugungsuntersuchungen mit einem Pulver-Diffraktometer ließen charakteristische Unterschiede in der Lage der Reflexe in Abhängigkeit vom Wassergehalt erkennen (40

Müller verwendete Pulver-Diffraktometer-Diagramme für seine Strukturuntersuchungen an Metallseifen, aus denen er seine besprochenen Strukturvorschläge ableitete. Endgültig gesicherte Ergebnisse und Feinheiten im Kristallaufbau können aber letztlich nur Einkristall-Untersuchungen entnommen werden. Trotz zahlloser Versuche, Magnesiumstearat-Einkristalle zu züchten, ist uns das aber bis heute nicht gelungen.

Neben den beschriebenen physikalischen Eigenschaften, stellen Röntgen-Pulver-Untersuchungen das einzige 100 %-ige Verfahren dar, Art und Güte des Kristallaufbaus von Magnesiumstearaten zu definieren und daraus Rückschlüsse auf die Schmiereigenschaften abzuleiten.

Die Röntgendiagramme der in dieser Arbeit verwendeten Magnesiumstearate (Abb.9) wurden mit einem Pulver-Diffraktometer mit Zählrohr erhalten. Dabei wurden die Röntgenbeugungsreflexe nicht mehr auf einem photographischen Film dargestellt (wie z.B. in einer Debye-Scherrer-Kamera), sondern von einem Zählrohr erfaßt (41). Wird die Winkelgeschwindigkeit des Goniometers mit dem Vorschub eines Schreibers synchronisiert, erhält man leicht auswertbare Diagramme, die die Lage und Intensität der Reflexe entsprechend der Braggschen Reflexionsbedingung bei Beugungswinkeln von 2 Θ (2 Theta) zeigen.

Einmal ist sehr einfach festzustellen, daß allein die Anzahl vorhandener Reflexe im untersuchten Bereich bei den wasserreichen Nadeln am größten ist. Dies weist nach (41) auch auf die höchste "Ordnung" im Kristallgitter hin, die danach beim wasserfreien Präparat D am geringsten sein muß. Am charakteristischsten aber sind Art und Lage der Reflexe im Bereich 2 Θ = 18-24°. Sie resultieren nach der Braggschen Beziehung $\lambda = 2 d \cdot \sin \Theta$ aus Schichtgitterabständen < 5 Å. Die Nadeln C weisen hier zwei ausgeprägte deutliche Maxima auf, die bei den wasserärmeren Plättchen zusammenrücken.
Beim wasserfreien Präparat schließlich ist dort nur ein einziger breiter intensitätsschwacher Reflex zu erkennen. Nach unserer Erfahrung kann man die Reflexe bei 18-24° = 2 Θ praktisch wie einen Fingerabdruck dazu verwenden, die kristallographische Güte von Magnesiumstearaten zu beschreiben, wie dies in Kapitel 6 bei den untersuchten Magnesiumstearat-Handelspräparaten gezeigt wird.

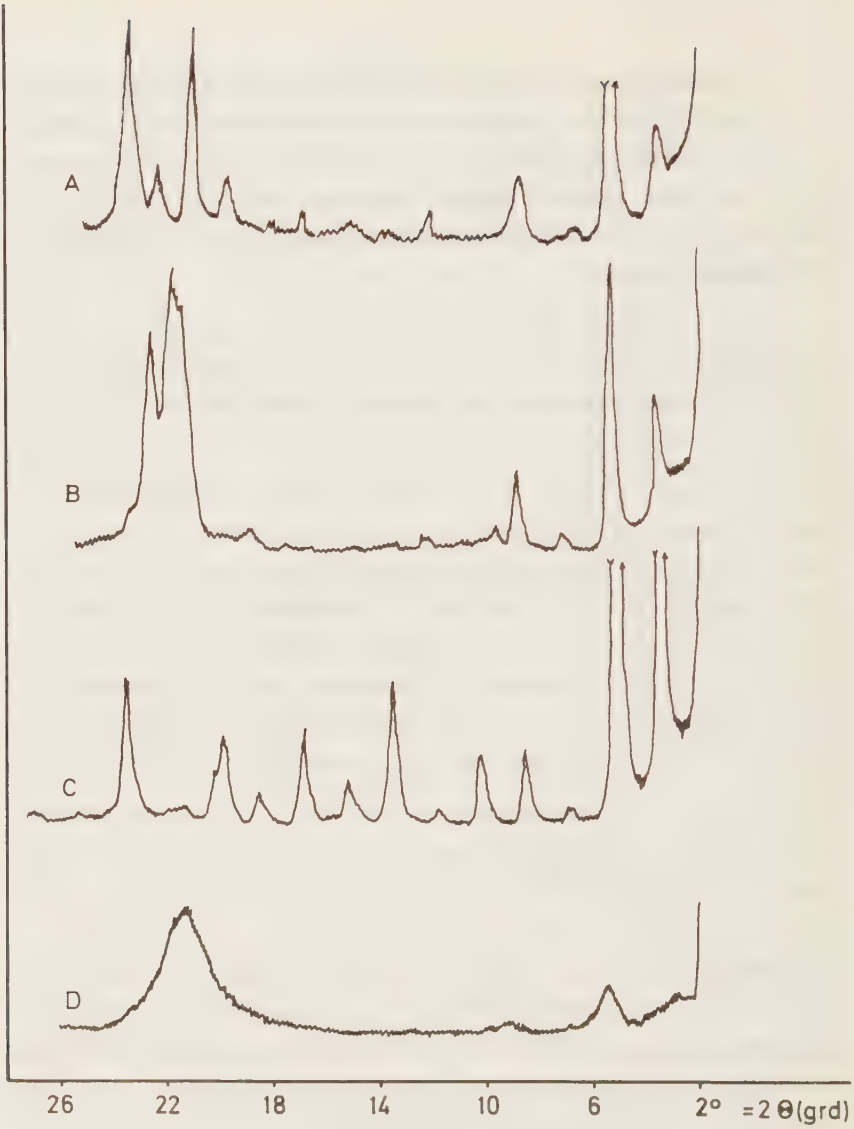


Abb. 9: Röntgen-Beugungslinien der hergestellten Magnesiumstearate.
A Plättchen ca. 2 Mol H_2O ; B Plättchen ca. 1 Mol H_2O ;
C Nadeln ca. 3 Mol H_2O ; D wasserfrei.
PHILIPS-Pulver-Diffraktometer; Strahlung: Cu-K_α, 40 kV, 20 mA ;
Divergenzblende: 1^o ; Detektorblende: 1^o ; Filter: Ni ; Goniometergeschwindigkeit: $1/2^o \cdot min^{-1}$; Zählrohreinstellung: 1000 cps .

4 Die Bestimmung der Schmiereigenschaften von Magnesiumstearat bei der Tablettierung

Man kann sich leicht selbst davon überzeugen, daß eine Herstellung von Tabletten ohne Schmiermittel nicht möglich ist. Tablettiert man auf einer Exzenter-Tablettenmaschine reine Lactose DAB 7 - das am häufigsten verwendete Konstituens - ohne irgendwelche Zusätze, treten nach äußerst kurzer Zeit (3 bis 5 Pressungen) bedenkliche Geräusche auf: man sagt, die Maschine "knallt" (45). Diese Geräusche werden durch die sehr hohen Reibungswerte an den Werkzeugen verursacht, die hauptsächlich durch an Stempel und Matrize haftende Reste der Tablettenmasse hervorgerufen werden. Im Extremfall kann es zum "Festfressen" der Werkzeuge oder sogar zum Bruch der Stempel kommen.
Merkwürdig erscheint in diesem Zusammenhang die Forderung des derzeit gültigen Homöopathischen Arzneibuches (43), homöopathische Tabletten aus reinem Milchzucker ohne Zusatz von Gleit- oder Bindemitteln herzustellen !

Die Bestimmung der Menge dessen, was an Schmiermitteln unter die Tablettenmasse gemischt wurde, geschah etwa bis 1950 rein empirisch und gefühlsmäßig. Man gab eben so viel davon hinzu, daß bei der Tablettierung keine Schwierigkeiten auftraten und eine optimale Schonung der Werkzeuge gegeben war. In vielen Fällen wurde auch der Unterstempel zur Schmierung der Werkzeuge (!) an der "Hinterdrehung" (siehe Abb.1) mit einem paraffingetränkten Faden umwickelt (64), eine Methode, der man aus heutiger Sicht nicht zustimmen kann. Damit wird außerdem die oben angeführte Forderung des HAB in praxi unterlaufen.

Wissenschaftlich fundierte Versuche zur Messung der bei der Tablettierung ablaufenden physikalischen Vorgänge wurden erstmals 1950 veröffentlicht. Man bediente sich dabei einiger Methoden, die aus der metallverarbeitenden Industrie beim Verpressen von Metallpulvern bekannt geworden waren (44-49, 61,65,66). Neben den im folgenden bei den pharmazeutischen Arbeiten beschriebenen Methoden wurden zum Beispiel Pulver unter Einlagerung leicht verformbarer, netzartiger Bleigitter *) verpreßt. Aus den unter dem Preßdruck und den Reibungskräften verformten und verzogenen Gittern zog man Rückschlüsse auf die Größe der aufgetretenen Reibung (47).

*) Originaltext: lead grids

Im wesentlichen wurden jedoch die beim Verpressen an den Werkzeugen auftretenden Kräfte gemessen. Diese Kraftmessungen nutzte der Arbeitskreis von Higuchi und Nelson für seine Veröffentlichungen "The Physics of Tablet Compression" (50-60). In den ersten Arbeiten verwendete man noch eine hydraulische Presse, die mit Tablettenmaschinen-analogen Werkzeugen ausgerüstet war, und bestimmte im wesentlichen die Tabletteneigenschaften Dichte, Porosität, Härte und Zerfall in Abhängigkeit von der Preßkraft. Die Möglichkeit, die Vorgänge bei der Tablettierung auf hydraulischen Pressen oder auf speziellen Zug-Druck-Prüfmaschinen aus der Verfahrenstechnik zu registrieren, wurde in der Folge von zahlreichen Autoren genutzt (62,63,67-71, 109), wohl wegen der oft schon vorhandenen Kraftmeßeinrichtungen und der Möglichkeit, extrem langsam pressen zu können und damit Registrierungsschwierigkeiten zu umgehen. Wenn damit auch keine exakt vergleichbaren Werte zu Tablettenmaschinen erzielt worden sind, so sind auf diese Weise doch Grundlagen geschaffen worden, die anerkannt sind und genutzt werden können.

Später wendeten sich Higuchi et al. einer Exzenter-Tablettenmaschine zu, die mit Dehnungsmeßstreifen zur Kraftmessung instrumentiert wurde, eine Methode, die erstmald von Brake (93) in der pharmazeutischen Technologie beschrieben worden war. Diese Methode hatte seitdem in der Tablettentechnologie einen wahren Siegeszug angetreten und ist so bekannt, daß hier nur ganz kurz das Prinzip erläutert werden soll.

4.1 Kraftmessungen an Tablettenmaschinen

4.1.1 Die Dehnungsmeßstreifen-Technik

Dehnungsmeßstreifen, im folgenden DMS genannt, bestehen entweder aus einem dünnen Widerstandsdraht (Konstantan), der auf einen Träger (Papier oder Kunststoff-Folie) mäanderförmig aufgebracht wird, oder - wie heute bevorzugt - aus einem entsprechenden Meßgitter, das auf dem Trägermaterial direkt im Photoätzverfahren hergestellt wird.
Wird der DMS auf ein Werkstück geklebt und dieses Werkstück mechanischen Belastungen unterworfen, wird der DMS die Verformungen (Dehnung oder negative

Dehnung *)) des Werkstückes "miterleiden". Diese Verformungen sind als Widerstandsänderungen meßbar gemäß der Gleichung

$$\frac{\Delta R}{R_o} = \epsilon \cdot K$$

R_o = Widerstand des DMS
ΔR = Widerstandsänderung
ϵ = Dehnung
K = Materialkonstante des DMS (K-Faktor)

Für Konstantan und einige andere Legierungen ist obige Gleichung hinreichend genau erfüllt. Die Widerstandsänderungen werden dann über Wheatstonesche Meßbrücken in spannungsproportionale Signale umgewandelt **).

Nähere Einzelheiten, besonders die Problematik des Aufklebens von DMS und der Kompensation des Temperatureinflusses, können der einschlägigen Literatur entnommen werden (72-74). Auf einzelne Punkte, die für die vorliegende Arbeit von Wichtigkeit sind, wird an gegebener Stelle näher eingegangen.

4.1.2 Der piezoelektrische Kraftaufnehmer

Neben der Kraftmessung durch DMS sollte in dieser Untersuchung ein anderes Kraftmeßsystem verwendet und mit der DMS-Technik verglichen werden: Der piezoelektrische Kraftaufnehmer ***), dessen Prinzip kurz erläutert werden soll.

Aus der Vielzahl der heute verfügbaren piezoelektrischen Materialien wird wegen seiner günstigen Eigenschaften vornehmlich Quarz für Aufnehmer-Konstruktionen in der Meßtechnik verwendet. Quarz besitzt die Eigenschaft, bei mechanischer Beanspruchung an bestimmten Kristallflächen elektrische Ladungen zu erzeugen **).

---

*) Technisch spricht man nicht von "Stauchung" sondern von "negativer Dehnung".

**) Der dem DMS zugrundeliegende Effekt, die Abhängigkeit des Widerstandes eines elektrischen Leiters von seiner mechanischen Beanspruchung, wurde bereits 1856 von Lord Kelvin entdeckt und für Versuche verwendet, den Druck in großen Meerestiefen zu messen (72).

***) piézein: griechisch = drücken

**) Dieser physikalische Effekt, der von den Gebrüdern Curie 1880 nachgewiesen wurde, heißt direkter Piezoeffekt. Beim reziproken Piezoeffekt legt man eine elektrische Spannung an den Kristall, die diesen verformt. Er wird in großem Umfang bei der Schwingquarztechnik (Uhrenbau) angewendet.

Man unterscheidet je nach Krafteinwirkung (F) und Lage der Kristallachsen (x, y, z) zwischen dem Longitudinaleffekt (F in x-Richtung, Abb.10) und dem Transversaleffekt (F in y-Richtung, Abb.11).

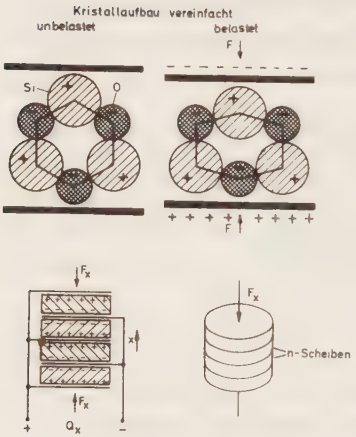


Abb.10:
Prinzip des longitudinalen Piezoeffektes und schematischer Aufbau eines Meßwertaufnehmers.

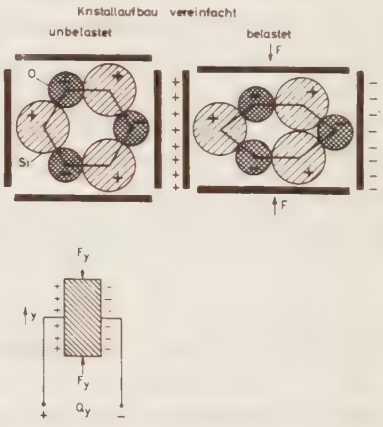


Abb.11:
Prinzip des transversalen Piezoeffektes.

Beiden Effekten gemeinsam ist die Ladungstrennung, die nach Wandlung über einen Ladungsverstärker in spannungsproportionale Signale als Meßgröße dient. Bevorzugt wird der longitudinale Effekt, weil er von den geometrischen Abmessungen des Kristalls unabhängig ist (85). Die Ladung ist dabei streng proportional der Kraft F. Die Ladungsmenge ist nur durch Hintereinanderschaltung mehrerer Quarzscheiben zu erhöhen (Abb.10).

Streng genommen eignen sich piezoelektrische Kraftaufnehmer nur für dynamische Messungen; statische Langzeitversuche sind damit nicht möglich. Dazu müßte der

Isolationswiderstand der Meßkette unendlich groß sein und der Ladungsverstärker ein absolut "ideales" Verhalten zeigen. In der Praxis kann man aber durchaus "quasistatische" Messungen von mehreren Minuten Dauer durchführen. Im Fall der dynamischen Kraftmessungen an Tablettenmaschinen spielt diese Tatsache aber keine Rolle.

Bevor beide Systeme miteinander verglichen werden, sollen jedoch kurz die Möglichkeiten der Kraftmessung an Tablettenmaschinen und die für diese Arbeit ausgewählten Verfahren beschrieben werden. Die Angaben beziehen sich im wesentlichen auf Exzenter-Tablettenmaschinen, da aus den im Kapitel 4.3 dargelegten Gründen für meine Untersuchungen ein solcher Maschinentyp gewählt wurde.

4.1.3 Kraftmessungen an Ober- und Unterstempel

Registriert man bei der Tablettierung die Kraft an Ober- und Unterstempel gegen die Zeit, so erhält man einen Kurvenzug, dessen prinzipieller Verlauf in Abbildung 12 dargestellt ist. (Diese und die folgenden Originalaufnahmen wurden mit der im Kapitel 4.3 beschriebenen instrumentierten Tablettenmaschine erhalten.)

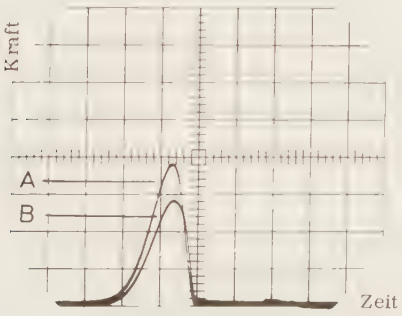


Abb.12: Kraftverlauf an Ober (A)- und Unterstempel (B) einer Exzenter-Tablettenmaschine.

Die vom Oberstempel auf die Tablettenmasse ausgeübte Kraft (A) erscheint am Unterstempel (B) um einen bestimmten Betrag vermindert.
Higuchi und Mitarbeiter (53) beobachteten, daß das Verhältnis (R-Value *)) von maximaler Unterstempelkraft (F_u) zu maximaler Oberstempelkraft (F_o) charakteristisch vom Schmiermittelzusatz beeinflußt wird.

Der Quotient $R = \frac{F_u}{F_o}$ strebt bei optimaler Schmierung dem Grenzwert 1 zu.
Dieser R-Wert war eines der ersten Kriterien für die Wirksamkeit von Schmiermitteln und wurde seitdem von zahlreichen Autoren verwendet (58, 75, 77-83). Allerdings machten sowohl Maly (114) und später Lewis und Shotton (115) als auch de Blaey und Poldermann (116) Einwände gegen den R-Wert geltend. Besonders Lewis und Shotton erkannten, daß der R-Wert für exakte Messungen der Schmiermittelwirksamkeit zu ungenau ist und man nur zwischen sehr guten und sehr schlechten Schmiermitteln differenzieren könne. Dennoch wird der R-Wert - wie bereits erwähnt - immer noch ausgesprochen häufig verwendet. Diese Tatsache gab Anlaß, den R-Wert als Beurteilungskriterium für die selbsthergestellten Magnesiumstearate zu verwenden und seine Aussagekraft zu überprüfen.

Die Bestimmung der maximalen Preßkraft F_o am Oberstempel hat darüberhinaus in der Praxis eine überragende Bedeutung zur Überwachung der Dosierungsgenauigkeit von Tabletten gewonnen. Gewichtsdifferenzen von 1% bei Tabletten geben sich durch Preßkraftunterschiede von 4-5 % (137, 144) zu erkennen. Die Preßkraftmessung während der Produktion ist also ein äußerst empfindliches Kriterium für Tablettengewichtsabweichungen; sie hat gegenüber der nachträglichen gewichtsanalytischen Methode den Vorteil, daß Abweichungen in situ erkannt und korrigiert werden können.

Diese Tatsache war Anlaß genug, die Instrumentierung von Tablettenmaschinen aus dem Labor in die Produktion zu übernehmen und hat zur Entwicklung zahlreicher zum Teil vollautomatischer Überwachungsanlagen an Produktionsrundläufern geführt (111, 112, 136, 138). Wegen der grundsätzlich anderen Preßcharakteristik der Rundläufer (Ober- und Unterstempel bewegen sich gegeneinander), kann an diesen Maschinen ebenso die Kraft F_u am Unterstempel zur Preßkraftregistrierung genutzt werden.

---

*) R = Ratio

4.1.4 Die Messung von Rest- und Ausstoßkraft

Wird die Kraftverlaufskurve am Unterstempel in Richtung der Kraft hoch aufgelöst, so kommt man zu dem in Abbildung 13 schematisch dargestellten Kurvenzug.

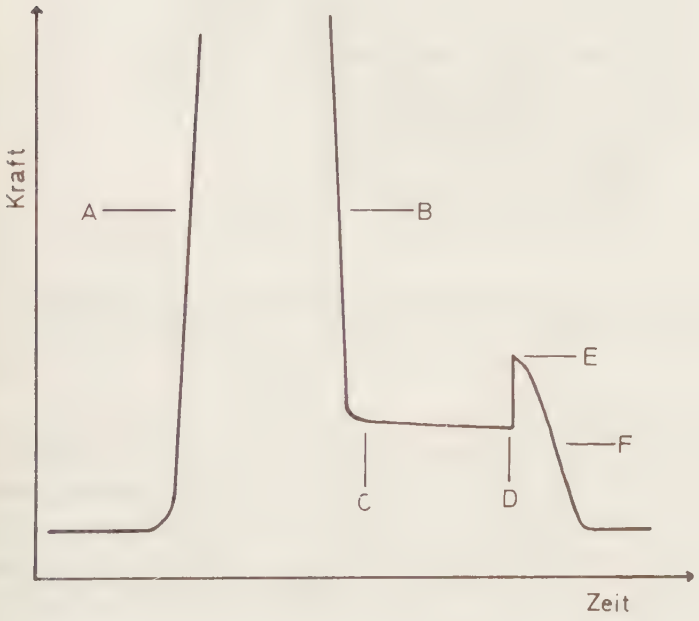


Abb.13: Kraftverlauf am Unterstempel bei hoher Auflösung in Kraft-Richtung.

Abschnitt A zeigt den Kraftanstieg am Unterstempel, die Kurve verläßt den Bereich der Registrierung nach oben. Die Kraft fällt dann (B) auf das Restkraftniveau (C) ab. D markiert den Anschlag der Auswurfgabel am Unterstempelhalter. Die Kraft steigt bis E an, bis die Tablette sich von der Matrizenwand gelöst hat, um dann während des Ausstoßens aus der Matrize (F) zum Null-Niveau abzufallen. Abbildung 14 gibt diesen Kraftverlauf als Original-Meßkurve auf dem Bildschirm eines Oszilloskops wieder. Bei diesen und anderen Messungen wurde immer der Kraft-

verlauf am Oberstempel mit aufgezeichnet, um für die Auswertung als Bezugsstandard herangezogen zu werden.

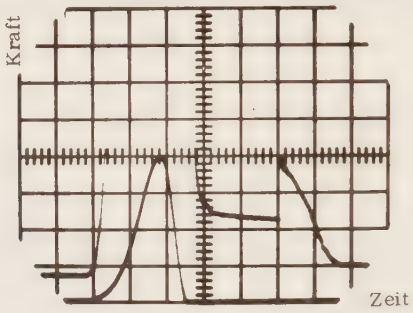


Abb.14: Oszillogramm entsprechend der theoretischen Abbildung 13 und Kraftverlauf am Oberstempel.

Die Restkraft hat folgende Ursachen:

Wie Abbildung 15 schematisch zeigt, ist die Preßkraft nicht nur axial zur Substanzsäule sondern innerhalb des zu tablettierenden Gutes auch teilweise radial zur Matrizenwand gerichtet (55). Dies führt bei der Preßung zu einer regelrechten Verkeilung der Tablette in der Matrize und ist im übrigen einer der Gründe für die geringere Kraft F_u am Unterstempel. Diese radiale Kraft kann an der Matrize mit verschiedenen Meßsystemen bestimmt werden (siehe 4.1.5).

Nachdem der Oberstempel seinen unteren Totpunkt überschritten hat, kommt es innerhalb der Substanzsäule wie auch am Unterstempel zu einem Abbau der Materialspannungen. Sowohl die Tablette als auch der Unterstempel dehnen sich geringfügig aus. Wegen der Verkeilung der Tablette in der Matrize kann diese aber nicht vollständig nach oben ausweichen, es kommt zu einem "Gleichgewichtszustand" zwischen der nach unten gerichteten Ausdehnungskraft der Tablette und der nach oben gerichteten Ausdehnungskraft des Unterstempels, die dort als Restkraft gemessen werden kann.

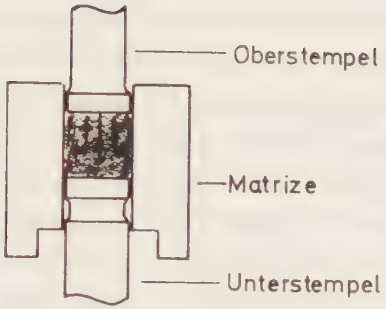


Abb.15: Preßkraftverteilung innerhalb der Substanzsäule (nach(55)).

Die "Haftreibung" der Tablette an der Matrizenwand muß nun beim Ausstoß überwunden werden (Ausstoßkraft), während der Kraftverlauf beim Ausschieben der Tablette einer "Gleitreibung" zugeordnet werden muß.

Besonders Führer, Hanssen und Schäfer (4,5) untersuchten die Restkraft *) und die Ausstoßkraft sehr genau. Sie konnten zeigen, daß diese Kräfte sowohl von der Preßkraft, den Dimensionen der Tablette, der Tablettiergeschwindigkeit und im besonderen Maße von Art und Menge des Schmiermittelzusatzes beeinflußt wurden. Die Ausstoßkraft nahm mit höherer Maschinengeschwindigkeit zu, bei nur geringfügig erhöhter Restkraft. Die Restkraft hingegen war ein empfindlicheres Kriterium für die Menge und Güte des Schmiermittels. Bei besonders hohen Restkräften lag die Ausstoßkraft teilweise sogar auf oder unter dem Restkraftniveau. Weitere Einzelheiten dieser äußerst interessanten Arbeiten werden noch an anderer Stelle zu diskutieren sein.

---

*) Sie sprechen allerdings von Rest- und Ausstoßdruck. Meiner Ansicht nach ist der Begriff "Kraft" generell vorzuziehen; denn die Meßkurven und Meßwerte stellen reine Kräfte dar. Erst nach Umrechnung mit dem Stempeldurchmesser ist es gerechtfertigt von "Druck" zu sprechen. Die Begriffe "Kraft" und "Druck" werden in der zu diesem Themenkreis veröffentlichten Literatur leider wahllos durcheinander gebraucht. Es kommt sogar öfters vor, daß für Kräfte die Dimension kp/cm^2 und für Drücke die Dimension kp verwendet werden (96). Tabletteneigenschaften, wie Härte, Dichte, Zerfallszeit etc. , sind natürlich in Abhängigkeit des Tablettendurchmessers zu betrachten, so daß bei Vergleichen mit der aufgewendeten Preßkraft hier zunächst in Druck umgerechnet werden muß.

Diese Rest- und Ausstoßkräfte sind bevorzugt zur Schmiermitteloptimierung herangezogen worden (62, 75, 77, 80, 81, 83, 103-109, 115, 124-133), oft allerdings ohne Angabe und genauer Beschreibung der Meßmethodik, die - wie noch aufzuzeigen ist - mit erheblichen Problemen und Interpretationsschwierigkeiten behaftet ist.

Der Vollständigkeit halber muß noch eine Methode erwähnt werden, die von Vegan (117) entwickelt und u.a. von Köhler (118), Patel und Guth (119) und Appino et al. (120) angewendet wurde. Die Tabletten wurden mit der Hand gepreßt bis zu dem Schritt, wo der Unterstempel im Begriff steht, den Preßling emporzuheben. Zur Ermittlung der Ausstoßkraft wurden nun Gewichte auf eine Waagschale gelegt, die über ein Seil und eine Rolle am Schwungrad der Tablettenmaschine befestigt war.
Der auf diese Weise ermittelte "Reibwert" läßt aber einen wesentlichen Faktor außer acht: die Tablettiergeschwindigkeit. Dies trifft natürlich auch auf andere Meßsysteme zu, wenn - wie schon erwähnt - an extrem langsam laufenden Maschinen gemessen wird. Außerdem gehen äußerst hohe Reibungskräfte in die Messung ein, die auf dem Weg von Schwungrad über diverse Gestänge und Lager bis zum Unterstempel auftreten und mit der eigentlichen Ausstoßkraft nichts gemein haben.

In geringerem Maße trifft das auch für Kraftmessungen an obengenannten Gestängeteilen mit DMS zu, wie sie z.B. von Fuchs, Schottky und Schenk (121, 122) sowie Duchene und Dijiane (134, 134) durchgeführt wurden.

Der Schmierfaktor $M = (1 - \frac{T_2}{T_1}) \cdot 100$ (%) wurde von Maly (67, 123) dem R-Wert vorgezogen; hierbei stellt T_1 die durchschnittliche Ausstoßkraft für fünf Tabletten mit Schmiermittel und T_2 den entsprechenden Wert ohne Schmiermittel dar. Die Bestimmung der Ausstoßkraft ohne Schmiermittel erscheint allerdings aus den eingangs des Kapitels 4 angeführten Gründen und eigenen Untersuchungen stark fehlerbehaftet zu sein. Wenn überhaupt, sind derartige Werte nur bei wenigen reibungsarmen Tablettenmassen und extrem langsam laufenden Maschinen zu erhalten. Im allgemeinen und insbesondere bei dynamischen Messungen spielen sich Vorgänge wie Gefügebrüche innerhalb der Tablette und Ablagerungen von der Tablettenoberfläche an den Werkzeugen ab, die die Meßwerte unüberschaubar von Pressung zu Pressung verändern.

Messungen der Ausstoßkraft am Rundläufer sind verhältnismäßig selten durchgeführt worden, z.B. von Knoechel et al. (139,140). Diese Autoren fanden bei ihren Untersuchungen ähnliche Relationen von Preßkraft/Ausstoßkraft wie an Exzenter-Maschinen. Goodhart und Mitarbeiter (130) bestimmten neben der Ausstoßkraft noch die zum Herunterziehen des Unterstempels nach dem Ausstoß nötige Kraft, die sie als Kriterium für einen einwandfreien Maschinenlauf verwendeten.
Daneben wurden zur Ausstoßkraft-Messung noch Untersuchungen von Salpekar und Augsburger bekannt (141), die mit einem nach Wray (142) instrumentierten Rundläufer arbeiteten, der die Unterstempelkräfte per Funk auf die Registrierungsanlage übertrug.

Qualitativ ausgesprochen hochwertige Meßsignale der Ausstoßkraft am Rundläufer wurden von Bruno und Hendersen (143) veröffentlicht. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß der Ausstoß beim Rundläufer an anderer Stelle abläuft als die Pressung. Das Meßsystem in der Ausstoßschiene muß also nicht zunächst die sehr hohen Preßkräfte "verarbeiten", um dann die relativ geringen Ausstoßkräfte zu messen, wie das beim Exzenter der Fall ist.

4.1.5 Kraftmessungen an der Matrize

Wiederum waren Higuchi und Mitarbeiter (57) die ersten, die Matrizenwandkräfte mit DMS bestimmten und feststellten, daß bei steigender Magnesiumstearat-Konzentration die Matrizenkraft zunahm. Dies hat seinen Grund darin, daß durch das Schmiermittel der radiale Kraftfluß (Abb.15) begünstigt wird.

Windheuser et al. (145) sowie Shotton und Obiorah (131) (letztere bestimmten die Kraft mit einem piezoelektrischen System) fanden lineare Abhängigkeiten von maximaler Preßkraft und maximaler Matrizenwandkraft, während wiederum Higuchi (128) diese Abhängigkeit zwischen Ausstoßkraft und Restmatrizenkraft feststellte. Die Matrizenkräfte scheinen allerdings mehr von der Preßmasse selbst als von den Schmiermitteln abzuhängen. Nach Carless und Leigh (148) sowie Shotton und Obiorah (149) werden "gute" Tabletten erzielt, wenn die Matrizenkräfte hoch und andauernd sind, was einem starken Fließen innerhalb der Substanzsäule zugeschrieben wird.

Der Kompressionszyklus (147), bei dem die Preßkraft gegen die Matrizenkraft im Verlauf einer Kompression aufgezeichnet wird, dient daher auch mehr dazu, die Preßcharakteristik von Tablettenmassen zu bestimmen.
Da die Matrizenkräfte sehr starken Einflüssen der Preßmassen unterliegen und sich außerdem teilweise in der Rest- und Ausstoßkraft niederschlagen, wurde in dieser Arbeit auf deren Messung verzichtet, zumal Führer (150) einleuchtend darlegte, daß die exakte Aussagefähigkeit in Frage zu stellen sei. Infolge des Zusammenschiebens der Substanzsäule wird die Kraftverteilung in der Matrize während der Kompression laufend verändert und die endgültige Lage des Preßlings je nach Maschineneinstellung beeinflußt die Höhe dieser Kraft, während die Restkraft am Unterstempel von der Lage des Preßlings unabhängig ist.

Im Zusammenhang mit den Matrizenkräften soll eine interessante Instrumentierungsvariante nicht unerwähnt bleiben: Ridgway (146) verwendete eine Plexiglasmatrize, deren Spannungslinien im polarisierten Licht Rückschlüsse auf den Kraftverlauf erlaubten. In ähnlicher Weise wurden von ihm auch Preßkräfte am Rundläufer erhalten (151).

4.1.6 Kraft-Weg-Messungen

Trägt man die Kraft am Oberstempel nicht gegen die Zeit sondern gegen den Weg des Oberstempels auf, gelangt man zu einer Meßkurve, wie sie die Abbildung 16 zeigt.
Am Eintauchpunkt (ET) des Oberstempels in die Matrize bekommt dieser Kontakt mit der Preßmasse, die Kraft ist zunächst noch vernachlässigbar gering, um dann steil bis zum unteren Totpunkt (UT) des Oberstempels anzusteigen. Nach erfolgter Kompression fällt die Kraft nun nicht entlang der punktierten Linie gegen Null ab, sondern der Stempel erfährt auch beim Rückweg eine Kraft, die von der sich teilweise elastisch ausdehnenden Tablette herrührt.

Aus ähnlichen Diagrammen bestimmten Nelson, Busse und Higuchi (56) die mechanische Arbeit, die für die Kompression einer Tablette aufgewendet werden muß. Die Fläche A + B entspricht dabei der Arbeit, die vom Oberstempel bis zum

unteren Totpunkt geleistet wurde, gemäß der Integralgleichung

$$W = \int F_o \cdot ds$$

W = Arbeit
F_o = Oberstempelkraft
s = Weg

Die Fläche B ist die Arbeit, die infolge der elastischen Ausdehnung vom Preßling wieder abgegeben wird, infolgedessen entspricht A der letztlich zur plastischen Verformung der Schüttgutsäule aufgewendeten Arbeit.
Würde man einen ideal-elastischen Körper verpressen, wären Aufwärts- und Abwärtskurven identisch. Die der Fläche A entsprechende Arbeit beinhaltet neben den Anteilen, die zur plastischen Verformung der Einzelpartikeln nötig sind, die

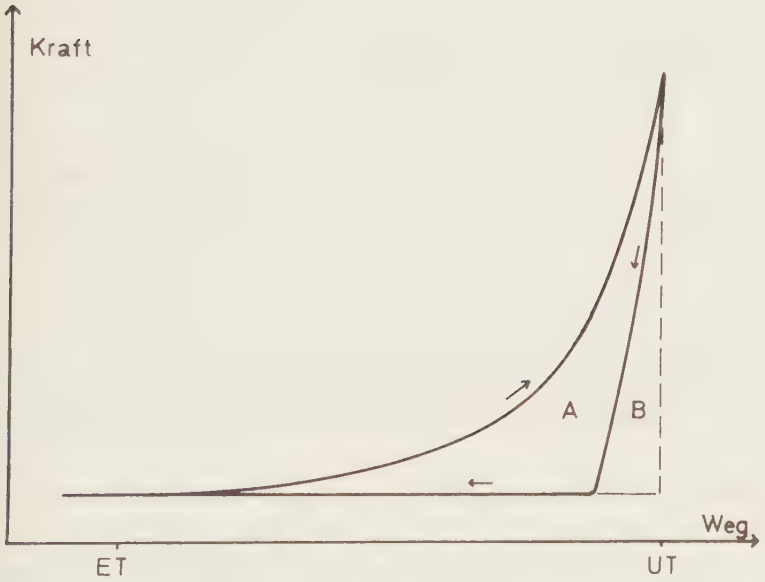


Abb.16: Kraft-Weg-Kurve des Oberstempels einer Exzenter-Tablettenmaschine. (Erläuterungen im Text.)

Reibung, die während der Kompressionsphase zwischen den Partikeln und an den Werkzeugoberflächen auftritt. Sie äußert sich u.a. in einer Erwärmung von Tablette und Werkzeugen.

Außerordentliche Bedeutung haben die Kraft-Weg-Diagramme zur Ermittlung der Kompressionscharakteristik von Preßmassen gewonnen. Eine gute Tablettierbarkeit äußert sich z.B. in einem kleinen Anteil der Fläche B an der Gesamtarbeit (152), während bei Tablettenmassen, die zum "Deckeln" neigen, ein großer Teil der Verformungsarbeit durch elastische Expansion wieder abgegeben wird. In jüngster Zeit untersuchte Parmentier (153) die Gesetzmäßigkeiten des Kraftanstiegs von Kraft-Weg-Kurven genauer und fand bei zahlreichen Substanzen einen schon von Führer (176) sowie Kawakita und Lüdde (177) vermuteten hyperbolischen Anstieg. Abweichungen davon traten bei Substanzen auf, die als schlecht tablettierbar galten. Parmentier versuchte durch besonders gute Schmierung und Wahl der Tablettendimensionen (großer Durchmesser im Verhältnis zur Höhe) die Matrizenwand-Einflüsse möglichst zu eliminieren.

Die Untersuchungen zur Kompressionscharakteristik sind derart zahlreich, daß es hier zu weit führen würde, sie zu referieren, zumal in der vorliegenden Arbeit die Beeinflussung der Kraft-Weg-Kurven durch die Reibungsherabsetzung von Magnesiumstearat bestimmt werden sollte, unabhängig von der Kompressionscharakteristik der verwendeten Preßmassen.

Daß die auftretende Reibung den Kraftanstieg erheblich beeinflußt, wurde schon von Nelson, Higuchi und Busse (56) gefunden. Im Fall des ungeschmierten Granulats verlief der Kraftanstieg steiler, die Tablettierarbeit war also größer als beim geschmierten Granulat.
Interessanterweise konnten Führer und Mitarbeiter (5) bei ihren Untersuchungen der Schmierfähigkeit von Magnesiumstearat-Handelspräparaten weder eine Veränderung der Arbeit bei verschiedenen Magnesiumstearat-Konzentrationen (0,1 und 0,5 %), noch bei den verschiedenen Produkten finden, die sich sowohl in der Rest- wie auch Ausstoßkraft unterschieden.
Trotzdem schien es mir möglich, mit Hilfe verfeinerter Meßmethoden Aussagen aus dem Kraft-Weg-Diagramm bezüglich der Qualität der reinen Magnesiumstearate treffen zu können.

Abgesehen von der geringeren Tablettierarbeit müßte ein qualitativ hochwertiges Magnesiumstearat zu einer stärkeren elastischen Ausdehnung der Tablette führen, da es - unerwünschterweise - gerade wegen seiner guten Schmierwirkung die interpartikuläre Bindung in der Tablette herabsetzt. Die Stärke dieser Bindung müßte um müßte sich in der Tablettenfestigkeit niederschlagen.

Bestimmungen der Tablettenhärte wurden bislang nur in Abhängigkeit von der Magnesiumstearat-Konzentration und z.B. Mischeinflüssen vorgenommen. Die interessantesten Arbeiten hierzu stammen von Bolhuis und Lerk (154-159), auf die bei der Bestimmung der Tablettenfestigkeit näher eingegangen wird. Bisher noch nicht untersucht wurde die Tablettenhärte in Abhängigkeit von der Magnesiumstearat-Qualität.

Aussagen über die bei der Tablettierung auftretende Reibung aus Kraft-Weg-Kurven wurden von de Blaey und Poldermann getroffen (116). Sie trugen sowohl die Kraft am Ober- wie auch am Unterstempel gegen den Weg des Oberstempels auf. Die Differenz bezeichneten sie als Matrizenwandreibung unter Vernachlässigung der interpartikulären Kräfte.

Ihre Gleichung Reibung $\int (F_o - F_u) \cdot ds$ wurde von Juslin und Järvinen (107, 108) durch

$$\text{Reibung} = \int [F_o - (F_o - F_u / \ln (F_o / F_u))] \cdot ds$$

ersetzt.

Diese neue Gleichung berücksichtigt den Umstand, daß in der Substanzsäule ein Reibungsgradient vorliegt. Der oben befindliche Teil erfährt also stärkere Reibungen als der im Bereich des Unterstempels. Näherungsweise erhält man mit dieser Gleichung etwa die Hälfte der Arbeit wie mit der nach Poldermann und de Blaey.

4.1.7 Andere Methoden

Der Vollständigkeit halber seien noch zwei Methoden zur Ermittlung der Reibung und damit auch der Schmiereigenschaften von Tablettenhilfsstoffen genannt, die nicht auf Kraftmessungen beruhen.

Hasegawa (76) bestimmte die Abhängigkeit der elektrostatischen Aufladung von Tabletten vom Schmiermittelzusatz und fand, daß die elektrostatische Aufladung durch Schmiermittel auf die Hälfte reduziert wurde.

Die infolge Reibung, Zerkleinerungs- und Verformungsarbeit auftretenden Temperaturerhöhungen in der Tablette und an den Werkzeugen waren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Neben Thermochromen im Preßgut (160) wurden dazu Thermoelemente in Stempel und Matrize (104,161,162) verwendet. Juslin und Järvinen (104) fanden die Methode zu ungenau, ebenso wie Travers (162), obwohl Korrelationen zwischen Preß- und Ausstoßkraft und der Temperaturerhöhung aufgezeigt werden konnten.
Kalorimetrisch untersucht wurden die gepreßten Tabletten sowohl von Müller (3) als auch von Parmentier (153). Parmentier brachte - unter Vernachlässigung der Matrizenwandreibung - die Verformungsarbeit mit dem Temperaturanstieg in Einklang.

Folgende Überlegungen hielten uns davon ab, Temperaturmessungen durchzuführen: Ein großer Teil der Wärme wird mit Sicherheit bei der Kompression über die Werkzeuge abgeleitet, und zwar in Abhängigkeit von der Raumtemperatur und der schleichenden Temperaturerhöhung der Werkzeuge im Verlauf der Tablettierung. Diese meßtechnisch kaum erfaßbaren Einflüsse dürften differenziertere Unterscheidungsmöglichkeiten bei den einzelnen Magnesiumstearaten zunichte machen.
Ähnliche Überlegungen veranlaßten Travers (162) dazu, seine gemessenen Temperaturerhöhungen nicht zu interpretieren.

4.2 Theoretischer Vergleich der DMS- und Piezo-Technik

Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, zu denen noch Stellung genommen wird, werden bei der Kraftmessung an Tablettenmaschinen mit DMS Maschinenteile zur Applikation verwendet (Stempel, Stempelhalter, Rahmen oder Gestängeteile). Deren Verformung unter der Krafteinwirkung wird dann gemessen. Diese Methode entspricht der Technik der experimentellen Spannungsanalyse (74).

Das Maschinenteil soll jedoch keiner Spannungsanalyse unterzogen werden, sondern als Kraftaufnehmer dienen; seine Verformung muß daher exakt proportional zur Belastung erfolgen. Daß dieser Forderung schon rein theoretisch in den wenigsten Fällen entsprochen wird, erkennt man daran, wie relativ kompliziert Kraftmeßdosen in DMS-Technik aufgebaut sind, wenn sie eine langzeitstabile und vor allen Dingen lineare Korrelation zwischen Verformung und Meßsignal garantieren sollen (89).
Marshall (88) gibt z.B. zu bedenken, daß Gußteile zur Applikation von DMS ungeeignet sind wegen ihres inhomogenen Elastizitätsmoduls und ihrer ungleichmäßigen Poisson-Konstante (Querkontraktions-Koeffizient).

Unabhängig von der Fragestellung, ob mit DMS an Maschinenteilen Kraft-linearproportionale Messungen möglich sind, ist folgendes zu beachten: Die Meßeinrichtung muß in der Lage sein, den auftretenden Kraftänderungen trägheitslos zu folgen, d.h. die Grenzfrequenz des Aufnehmers muß mit genügendem Abstand (ca. 1 Zehnerpotenz) über der Frequenz des Meßsignals liegen. Normale Kraftimpulse an Ober- und Unterstempel liegen sowohl bei Exzenter- wie auch Rundläuferpressen etwa im Bereich von 5-10 Hz (90). Nach eigenen Untersuchungen mit piezoelektrischen Aufnehmern treten aber gerade bei genauen Messungen der Ausstoßkraft am Unterstempel Impulse bis zu 100 Hz auf, die meß- und interpretierbar sind.
Abbildung 17 zeigt die verglichenen Frequenz- und Amplitudenbereiche von DMS- und Piezo-Kraftaufnehmern nach Volle und Wöhrstein (91).

Bei tablettentechnologisch sinnvollen Preßkräften von 10^4 N hat das DMS-System eine Grenzfrequenz von ca. 10^2 Hz, das Piezo-System 10^4 Hz. Bei Kräften von 10^2-10^3 N, wie sie als Rest- und Ausstoßkräfte gemessen werden, fällt das DMS-System jedoch auf ca. 50 Hz ab. Diese Tatsachen stehen im Widerspruch zu den von Führer (90) gemachten Aussagen, nach denen er Dehnungsmeßstreifen-Systemen wesentlich höhere Grenzfrequenzen zubilligt.
Tatsächlich muß man aber bei mit DMS beklebten Maschinenteilen mit noch niedrigeren Frequenzen rechnen, weil es sich dabei - wie gesagt - nicht um für diesen Zweck konstruierte Kraftaufnehmer handelt.

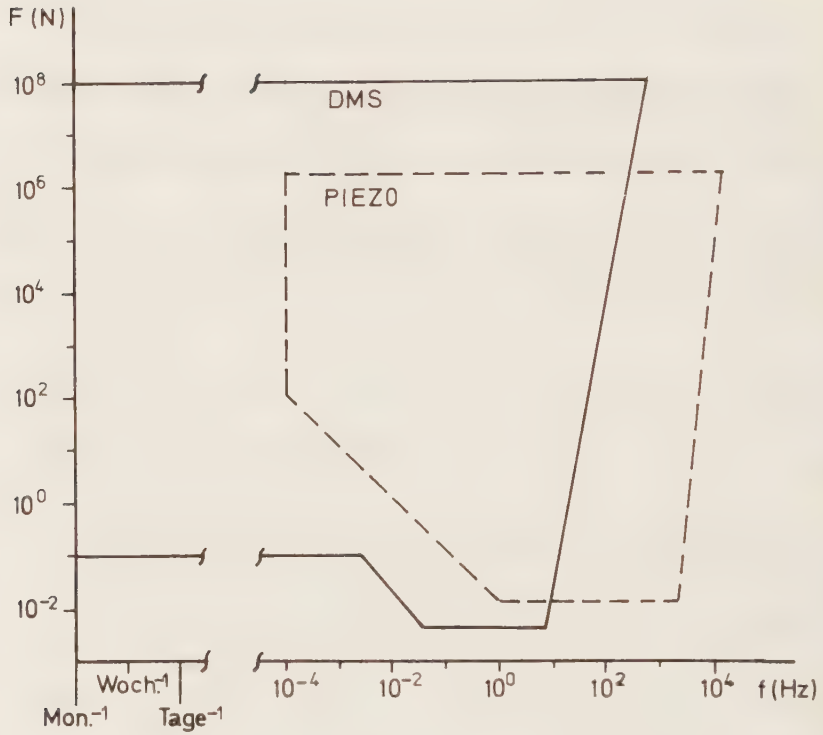


Abb.17: Frequenz- und Amplituden(Kraft)-Bereiche von DMS und Piezo-Kraftaufnehmern nach (91).

Verwendet man außerdem relativ stark verformbare Teile wie Stempelschäfte als Applikationsstellen für DMS und mißt dann die am Unterstempel auftretenden Preß-, Rest- und Ausstoßkräfte, wie es von zahlreichen Autoren beschrieben wurde, kommt noch ein anderer einleuchtender Einwand hinzu. Führer (90) berichtet, daß bei Belastungen des Stempels mit nur 1 Tonne bereits irreversible Änderungen infolge Überlastung der Klebestelle eintreten, der DMS also den Verformungen nicht mehr genau folgt.

DMS zeigen außerdem in Abhängigkeit von der Güte der Klebestellen eine mehr oder minder starke Hysterese, d.h. sie brauchen bei dynamischen Messungen eine gewisse "Erholungszeit" nach dem Kraftimpuls. Nach Aussage eines Angestellten einer DMS-Herstellerfirma (92) ist es unmöglich, von einem DMS an einem Maschinenteil nach Belastung im Tonnen-Bereich Millisekunden später eine genaue Messung im Kilopond-Bereich zu verlangen. Dasselbe dürfte für alle DMS-Instrumentierungen am Unterstempel oder am Unterstempelhalter gelten.

Soll bei normalen Tablettiergeschwindigkeiten gemessen werden, muß bei beiden Meßsystemen streng darauf geachtet werden, daß die Verstärkungs- und Registrierglieder der Meßkette eine höhere Grenzfrequenz besitzen als der Aufnehmer selbst. Auch sollte man auf Tiefpaßfilter und Zeitkonstanten zur Aussiebung höherfrequenter Störungen verzichten, will man keine Verfälschung des Meßsignals in Kauf nehmen.

Neben den genannten Nachteilen können als Vorteile der DMS-Instrumentierung von Tablettenmaschinen angeführt werden: Leichte Applikation, ohne daß tiefgreifende mechanische Änderungen an der Tablettenmaschine durchgeführt werden müssen,und der relativ niedrige Preis.
Piezoelektrische Geber hingegen benötigen - gerade bei Exzentermaschinen - mechanische Änderungen an der Applikationsstelle, ermöglichen dann aber schon von der Theorie her und auch - wie noch gezeigt wird - in der Praxis exaktere Messungen, gerade am Unterstempel.
Marshall (88) fand es erstaunlich, daß bislang Piezo-Systeme so wenig verwendet wurden, trotz der augenscheinlichen Vorteile. Und selbst in der Übersichtsarbeit von Rahm "Druckmessung bei der Herstellung von Tabletten" (93) werden nur Arbeiten referiert, die anhand von DMS-Instrumentierungen entstanden waren.

Tatsächlich verwendete nur eine äußerst geringe Zahl von Arbeitskreisen einen piezoelektrischen Kraftaufnehmer an einer Exzenter-Tablettenmaschine. Zum ersten Male berichteten Bogs und Moldenhauer im Jahre 1963 darüber (95); allerdings arbeiteten sie bei sehr geringer Geschwindigkeit (3 Tabl./min). Nach Fortführung der Versuche (96, 97) verglichen sie dann die Messungen bei den Geschwindigkeiten 3 und 30 Tabl./min an Granulatum simplex und an einem Arzneistoff-Granulat. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß der Geschwindigkeitseinfluß zu vernachlässigen sei (98). Die Kurven bei höherer Geschwindigkeit zeigen allerdings einen

etwas unruhigen Verlauf; dies läßt darauf schließen, daß Schwingungseinflüsse der Maschine nicht eliminiert werden konnten.
Zahlreiche Tablettierversuche führte der Arbeitskreis um Juslin und Krogerus mit einer Piezo-instrumentierten Exzenter-Maschine durch (99-107), leider ohne Original-Kurven zu veröffentlichen. Sie untersuchten die Schmierfähigkeit von verschiedensten Stoffen, verzichteten jedoch auf die Einbeziehung von Metallseifen.

1971 beschrieben Moldenhauer und Hünerbein sehr detailliert den Einbau eines Piezoelektrischen Kraftaufnehmers in einen neu konstruierten Oberstempelhalter, ohne allerdings die Leistungsfähigkeit des Systems durch Original-Kurven zu belegen (114).

Direkte Vergleiche von DMS- und Piezo-Instrumentierungen an Exzenter-Tablettenmaschinen wurden meines Wissens bislang nicht veröffentlicht.
Bei Rundläufern hingegen sind solche Vergleiche bekannt geworden. Deer (110) sah keinen Vorteil des Piezos gegenüber dem DMS, und Schlemmer et al. (83) bescheinigten sowohl der einen wie auch der anderen Instrumentierungsvariante gleiches Verhalten, nachdem sie durch die erfolgreichen Piezo-Instrumentierungen von Ehrhardt und Schindler (111,112) zu diesem Vergleich angeregt wurden. Dazu muß allerdings gesagt werden, daß am Rundläufer nur maximale Preßkräfte gemessen wurden, um Rückschlüsse auf das Tablettengewicht ziehen zu können. Bei diesen, im Vergleich zu den Rest- und Ausstoßkraftmessungen am Exzenter meßtechnisch relativ einfachen Vorgängen, können die theoretischen Vorteile des Piezos daher nicht so eindeutig zu Tage treten. Insbesondere wegen der zunehmenden Tablettiergeschwindigkeiten bei Hochleistungsrundläufern dürfte aber in Zukunft diesem Meßsystem der Vorzug gegeben werden.

4.3 Instrumentierung der zur Untersuchung verwendeten Tablettenmaschine

Zur Verfügung stand eine Exzenter-Tablettenmaschine Typ Fette Exakta I (siehe Anhang). Es handelt sich dabei um eine relativ kleine Maschine (max. Preßkraft ca. 10^4-2.10^4 N). Dies warf besondere Probleme für die Messungen auf, weil aus den erwähnten Untersuchungen von Führer und Parmentier bekannt ist, daß bei Verwendung kleiner Maschinen und hohen Preßkräften unter Umständen Effekte

gemessen werden, die mehr einer Auffederung der Maschine als den Tabletten selbst zugeordnet werden müssen.

Bei Verwendung schwerer Exzenter-Pressen fallen natürlich z.B. Rest- und Ausstoßkräfte durch die Möglichkeit, sehr hohe Preßkräfte anzuwenden, erheblich deutlicher aus; es besteht hier nicht die Gefahr, daß Maschineneinflüsse das Ergebnis unzumutbar verfälschen. Andererseits erhebt sich in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit es für die Praxis nützlich ist, wenn man Unterschiede zwischen Hilfsstoffen, wie z.B. Magnesiumstearaten, nur mit Hilfe von Preßkräften erhält, die wesentlich von denen abweichen, wie sie in der Tablettenfabrikation üblich sind. Eine unabdingbare Voraussetzung für die Bestimmung der Schmierfähigkeit der selbsthergestellten Magnesiumstearate sollte daher ein möglichst praxisnaher Betrieb der Tablettenmaschine sein; d.h. es sollte bei normalen Geschwindigkeiten und normalen Magnesiumstearat-Konzentrationen gemessen werden.

Unüblich in der Produktion sind heutzutage allerdings auch Exzenter-Tablettenmaschinen. Die Frage, warum für die vorliegende Arbeit dennoch keine moderne Rundläuferpresse verwendet wurde, läßt sich einfach beantworten: In den meisten Entwicklungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie wird auch heute noch mit Exzenter-Pressen gearbeitet, und die Schwierigkeiten bei der Übertragung der Rezepturen vom Labor auf die Produktionsrundläufer betreffen mehr die Tablettierbarkeit der Preßmassen als den Einfluß von Schmiermitteln.

Zum anderen hätte der mir außerdem zur Verfügung stehende Rundläufer bei jedem Versuch Ansatzmengen benötigt, die von Seiten der Magnesiumstearate nicht gegeben waren und deren Beherrschung bei der Granulierung und deren Mischung mit den vorhandenen Geräten nicht möglich schien. Die Einheitlichkeit der Versuche wäre dabei also stark gefährdet worden. Außerdem kommt hinzu, daß Schmiermittel auf Exzenter-Maschinen stärkeren Belastungen ausgesetzt sind als auf Rundläufern. Die kritische Phase des Lösens der Tablette von der Matrizenwand erfolgt bei Exzenter-Pressen aufgrund des Ausstoßmechanismus impulsartig. Die Auswurfgabel besitzt schon eine erhebliche Geschwindigkeit, bevor sie an den Unterstempelhalter anschlägt, um diesen emporzuheben.

Beim Rundläufer hingegen erfolgt der den Ausstoß einleitende Impuls etwas sanfter; der Unterstempel wird über eine schiefe Ebene angehoben.
Daß die auf dem Exzenter gewonnenen Ergebnisse auf Rundläufer übertragbar sind, wird gegen Ende der Arbeit aufgezeigt. Die Schwierigkeiten, die eine bestimmte Rezeptur auf einem Industrie-Rundläufer zeigte, konnten auf der in dieser Arbeit benutzten Exzenter-Maschine reproduziert werden.

4.3.1 DMS-Instrumentierungsversuche am Oberstempel

Aus den im vorhergehenden Kapitel erläuterten Gründen sollte für die Messung der Oberstempel-Kräfte ein DMS-System den Anforderungen genügen. Grundsätzlich sollten Materialverformungen möglichst nahe an der Stelle gemessen werden, an der die Krafteinwirkung erfolgt. Anderenfalls besteht gerade bei Tablettenmaschinen die Gefahr, daß Einflüsse von den zahlreichen rotierenden oder schwingenden Maschinenteilen störend in das eigentliche Meßsignal eingehen. Eine Instrumentierung an Rahmenteilen der Maschine, wie sie anfangs bei Kraftmessungen an Exzenter-Pressen durchaus üblich war, schied also von vornherein aus.

Die Dehnungen sind selbstverständlich am Oberstempel selbst am größten; man kann also hier mit den deutlichsten Meßsignalen rechnen. Dagegen spricht aber einmal die schon erwähnte Gefahr der Überlastung der Klebestelle, zum anderen müßte jeder zur Verfügung stehende Oberstempel instrumentiert werden.

Führer fand in seinen Untersuchungen (90) erhebliche Meßwertverfälschungen durch ungleiche Kraftverteilung innerhalb des Stempelquerschnitts, weil die der Tablette zugewandte Fläche des Oberstempels nie völlig plan zur entsprechenden Unterstempelfläche lag. Außerdem führte er an, daß eine so große Empfindlichkeit, wie sie der Stempelschaft bietet, gar nicht vonnöten sei.

Da aber auch heute noch derartige Instrumentierungen vorgenommen werden (133, 163), soll von Erfahrungen berichtet werden, die im Verlauf der Instrumentierungsversuche gewonnen wurden und die noch einmal eindringlich vor der Messung am Stempel selbst warnen sollen.

Als Applikationsstellen der DMS wurde sowohl der Stempelschaft (6 in Abb.20) als auch der breitere Stempelkragen 9 verwendet. Um ungleiche Kraftverteilungen über den Stempelquerschnitt in etwa auszugleichen, wurden 4 DMS äquidistant auf dem Umfang der Meßstelle verteilt. Sie wurden in bekannter Weise zu einer Vollbrücke (Abb.18) zusammengeschaltet.

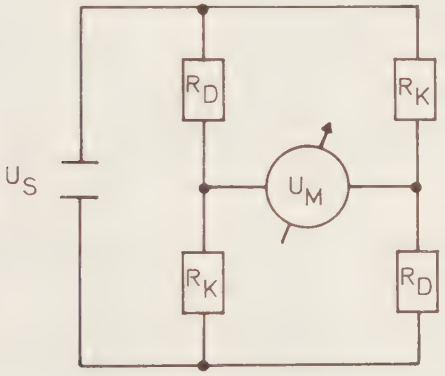


Abb.18: 4 Dehnungsmeßstreifen in Vollbrückenschaltung (Erläuterungen im Text).

Die Streifen R_D wurden dabei als "aktive" Meßstreifen mit ihrem Meßgitter in Richtung der Hauptdehnungsachse des Meßobjektes befestigt. Ihre Widerstandsänderungen addieren sich bei vorliegender Schaltung. Die mit R_K bezeichneten Streifen dienen der Kompensation der durch Temperatureinfluß bewirkten Dehnungen des Meßobjektes, da ihre temperaturbedingten Widerstandsänderungen gegensinnig zu denen von R_D wirken. Sie wurden mit ihrem Meßgitter um 90^o gegenüber R_D gedreht quer auf das Meßobjekt geklebt. Da sie außerdem bei einer Krafteinwirkung die zur Hauptdehnungsachse gegensinnige Querdehnung erfassen, vergrößern sie noch geringfügig die Meßspannung U_M.
Die Speisespannung U_S wurde von einer 5 kHz-Trägerfrequenz-Meßbrücke geliefert, an der auch der Abgleich und die Verstärkung der Meßspannung U_M erfolgte.

Zur Registrierung wurde bei allen dynamischen Messungen ein Oszilloskop, für statistische Messungen (Eichungen) ein x-y-Kompensationsschreiber verwendet.

Bei Überprüfung der Meßcharakteristik des instrumentierten Oberstempels wurde eine starke Abhängigkeit des Meßsignals vom Anzugsdrehmoment der Stempelbefestigungsschraube gefunden (A_1 und B_1 in Abb.19). Diesen Fehler hätte man zwar durch entsprechende Kalibrierung beseitigen können, nicht jedoch den Fehler, der außerdem durch steigende Lastwechselzahlen (Pressungen) hervorgerufen wurde (A_2 und B_2 in Abb.19). Die Kurven A_1 und B_1 wurden jeweils bei der dritten Belastung, die Kurven A_2 und B_2 bei der dreißigsten Belastung aufgenommen. Die Abweichungen, die scheinbar durch Veränderungen des Passungssitzes des Stempels im Oberstempelhalter hervorgerufen wurden, waren in keiner Weise reproduzierbar.

Zur Eichung diente in den beschriebenen Fällen ein piezoelektrischer Aufnehmer, auf den der eingebaute Oberstempel im Handbetrieb aufgefahren wurde. Eine vielverwendete Eichmethode (164, 165) für instrumentierte Oberstempel (aber auch Oberstempelhalter) ist die Eichung des ausgebauten Stempels in einer hydraulischen Presse. Diese Eichkurve ist ebenfalls in Abbildung 19 dargestellt (C). Hierbei wurde wieder der piezoelektrische Kraftaufnehmer mit unter die hydraulische Presse gelegt. In diesem Fall sind die Abweichungen zwischen Eichung und Meßsignal (im Extremfall B_2) noch größer.
Solche Ergebnisse erscheinen natürlich sofort plausibel, wenn man bedenkt, daß der Oberstempel von der schräg sitzenden Befestigungsschraube (4 in Abb.20) mehr oder weniger stark an den Stempelhalter 1 herangepreßt und dabei erheblichen Spannungen ausgesetzt wird. Daher wurden diese Versuche an einer anderen Tablettenmaschine (Korsch EKO) wiederholt, wo die Befestigungsschraube senkrecht zum Stempelschaft liegt, wie das auch bei den meisten anderen Maschinentypen der Fall ist. Die Abweichungen lagen dabei zwar um 30-40 % niedriger, waren aber immer noch viel zu groß und veränderten sich vor allen Dingen im Verlauf der Tablettierung.

Bei Verwendung DMS-instrumentierter Oberstempel - und das gilt natürlich ebenso für Unterstempel - muß also sowohl bei der Eichung wie auch beim Betrieb mit zum Teil erheblichen Fehlern gerechnet werden, die exaktere Untersuchungen unmöglich machen.

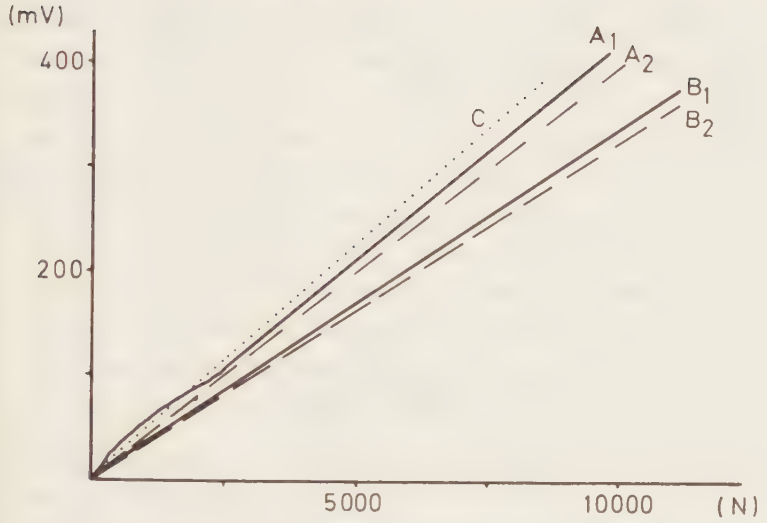


Abb.19: Meßcharakteristik eines DMS-instrumentierten Oberstempels in Abhängigkeit des Anzugsdrehmomentes der Befestigungsschraube (A_1, B_1) und in Abhängigkeit von der Lastwechselzahl (A_2, B_2) ; A = 1 N·m ; B = 10 N·m (nähere Erläuterungen siehe Text).

4.3.2 Instrumentierung am Oberstempelhalter

Gegenüber dem Oberstempel besitzt der Oberstempelhalter (1 in Abb.20) als Applikationsstelle für DMS einige Vorteile. Das Meßsignal spricht nicht so sehr auf ungleichmäßige Belastung des Stempelquerschnitts an; außerdem können alle zur Verfügung stehenden Oberstempel zur Messung benutzt werden. Zur Applikation der DMS wurde vom Stempelhalter im Bereich 2 und 8 (Abb.20) jeweils rechts und links etwas Material entfernt, um Platz für die DMS zu schaffen. Für die Versuche wurde jede der beiden Applikationsstellen mit der beschriebenen Vollbrücke instrumentiert.

Meßstelle 2 zeigte zwar keine Abhängigkeit vom Anzugsdrehmoment der Stempelbefestigungsschraube; sie konnte aber dennoch für dynamische Versuche nicht verwendet werden, weil mechanische Einflüsse des Oberstempelhalter-Führungslagers, das den Halter im oberen Bereich vollständig umgibt, nicht eliminiert werden konnten.

Meßstelle 8 wurde geringfügig von Schraube 4 beeinflußt. Die Abweichungen konnten aber vor Beginn jedes Versuches dadurch korrigiert werden, daß der Oberstempel auf den piezointrumentierten Unterstempel aufgefahren wurde. Der Unterstempel diente in diesem Fall also als Kraftmeßdose zur Eichung des Oberstempels. Vor allen Dingen konnte dabei keine Veränderung im laufenden Betrieb beobachtet werden, wie das bei DMS-Instrumentierung auf dem Oberstempel selbst der Fall war. Allerdings war eine erhebliche Veränderung des Meßsignals bei Stempelwechsel festzustellen. Es muß daher noch einmal betont werden, daß eine exakte Eichung der Oberstempelkräfte nur dadurch möglich war, daß am Unterstempel der piezoelektrische Geber zur Verfügung stand, der eine Eichung bei vollständig zusammengebauter Maschine gestattete. Die Eichung ausgebauter Oberstempelhalter auf hydraulischen Pressen - wie oft beschrieben - sollte daher zumindest mit einigen Vorbehalten betrachtet werden.

Zur Aufnahme von Kraft-Weg-Diagrammen wurde zunächst ein induktiver Weggeber 7 (Abb.20) verwendet, dessen Spulenkörper am Maschinenrahmen und dessen Tauchanker mit einem Ausleger am Oberstempelhalter befestigt war. Die durch Verlagerung des Tauchankers bewirkte Induktivitätsänderung wurde wiederum mit einer 5 kHz-Trägerfrequenz-Meßbrücke in spannungsproportionale Signale umgewandelt. Auf der anderen Seite des Oberstempelhalters wurde an einem zweiten Ausleger ein kleiner Permanentmagnet befestigt, der im oberen Totpunkt des Oberstempels den am Maschinenrahmen angebrachten Reed-Kontakt 3 schloß.
Damit war der obere Totpunkt des Oberstempels elektrisch definiert. Das wurde zur Triggerung des Oszilloskops benutzt, das bei allen Tablettierungsversuchen als Registriergerät verwendet wurde. Die Kurven wurden vom Bildschirm abfotografiert und - wie im Anhang beschrieben - ausgewertet. Versuche mit einem Schnellschreiber (Philips-Oszilloscript PT 5001) führten besonders bei den noch zu beschreibenden Messungen am Unterstempel nicht zum gewünschten Erfolg, weil die Grenzfrequenz dieses Schreibertyps zu niedrig liegt.

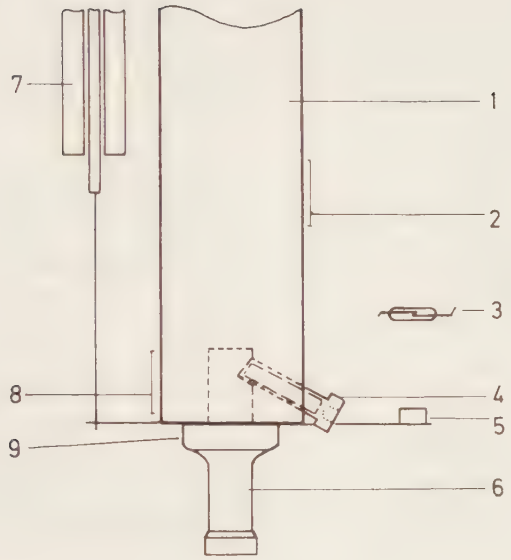


Abb.20: Instrumentierung des Oberstempelhalters (Erläuterungen im Text: 4.3.1 und 4.3.2).

4.3.3 Piezo-Instrumentierung am Unterstempelhalter

Aus den schon erwähnten theoretischen Überlegungen wurde für den Unterstempel ein piezoelektrischer Kraftaufnehmer verwendet. Abbildung 21 zeigt die gesamte Unterstempeleinheit in der ursprünglichen Ausführung des Herstellers, Abbildung 22 die nach Einbau des piezoelektrischen Kraftaufnehmers entsprechend umkonstruierte Ausführung.

Es wurde eine ringförmige Quarzkristallmeßunterlegscheibe (Kistler 902/A) verwendet (G in Abb.22). Dazu mußte ein neuer Unterstempelhalter angefertigt werden, der im oberen Teil um die Höhe des Kraftaufnehmers gekürzt wurde. Dabei konnte gleichzeitig die ungünstige Schrägposition der Befestigungsschraube (E in Abb.21) vermieden werden.

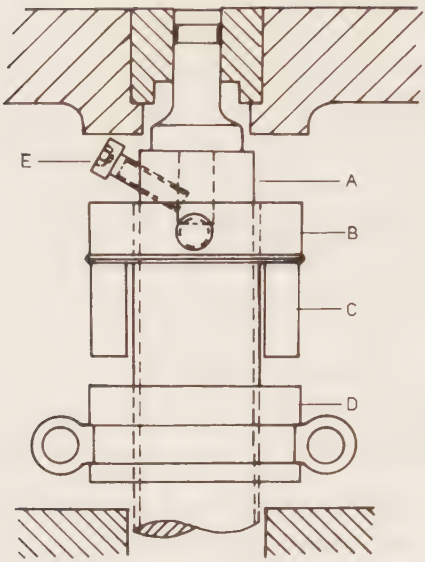


Abb.21:
Unterstempeleinheit, Originalausführung (Stellung: Oberer Totpunkt).

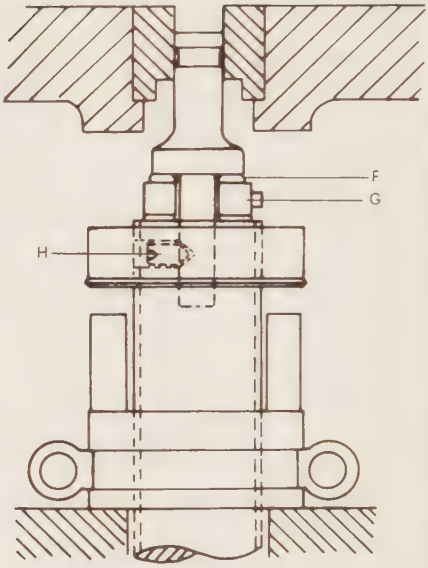


Abb.22:
Umkonstruierte Unterstempeleinheit mit piezoelektrischem Kraftaufnehmer (G) (Stellung: Unterer Totpunkt).

Sie wurde durch eine waagerecht liegende Madenschraube (H in Abb.22) ersetzt. Die Unterstempelfüße mußten allerdings jeweils um 12 mm verlängert werden. Zwischen Kraftaufnehmer G und Unterstempel sorgte ein Zwischenring F für eine gleichmäßige Kraftverteilung. Für die Madenschraube H wurde ein relativ weiches Material (Messing) gewählt, um den Kraftfluß nicht zu sehr zu beeinflussen.

Erste Versuche, die die Genauigkeit und Linearität der Meßeinrichtung überprüfen sollten, zeigten leider bei festgezogener Schraube H eine erhebliche Abweichung, d.h. ein Teil der auf den Unterstempel ausgeübten Kraft floß über die Schraube zum Unterstempelhalter ab. Dies wird in Abbildung 23 (A/B) wieder in Abhängigkeit vom Anzugsdrehmoment der Stempelbefestigungsschraube dargestellt. Darüberhinaus zeigte sich noch eine erhebliche Linearitätsabweichung gerade im unteren Kraft-

bereich, wo die Rest- und Ausstoßkräfte gemessen werden sollten.

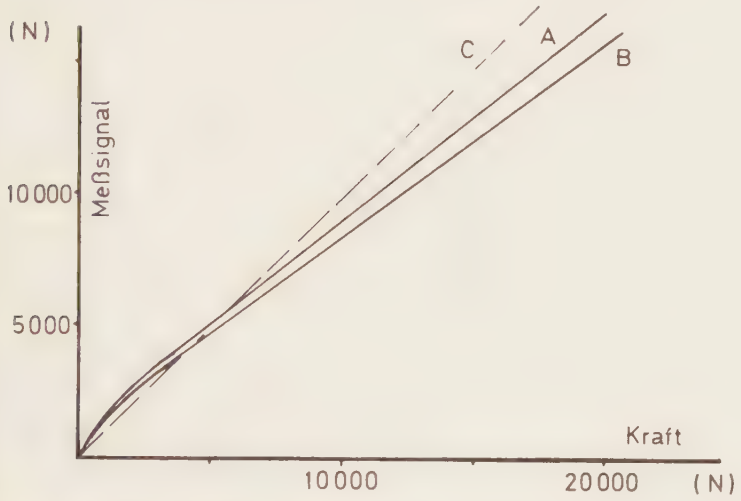


Abb.23: Kraft-Meßsignal-Korrelation des piezoelektr. Kraftaufnehmers am Unterstempel in Abhängigkeit vom Anzugsdrehmoment der Unterstempel-Befestigungsschraube.
A = 1 N·m ; B = 10 N·m ; C = ohne Schraube.

Abbildung 24 zeigt schematisch den Kraftfluß am Unterstempel, der nicht vollständig vom piezoelektrischen Aufnehmer erfaßt wird. Nach einigen Versuchen konnte eine zufriedenstellende Meßgenauigkeit mit einer Konstruktion gemäß Abbildung 25 erzielt werden.

Durch Erweiterung der Bohrung im Unterstempelfuß nach oben wurde eine freie Bewegung des Stempels nach unten ermöglicht. Gleichzeitig blieb aber die straffe Befestigung des Unterstempels erhalten. Schließlich konnte noch eine Steigerung der Meßgenauigkeit durch Verwendung einer Messingschraube mit Makrolon^{R}-Kopf (Abb.25) erzielt werden.

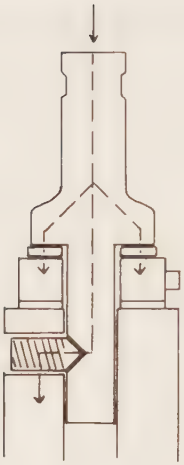


Abb.24: Kraftfluß an der instrumentierten Unterstempeleinheit. Die Abbildung zeigt den meßwertverfälschenden Kraftabfluß über die Stempelbefestigungsschraube.

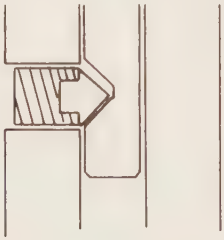


Abb.25: Unterstempelbefestigungskonstruktion, die eine Ableitung der Kraft über die Schraube verhindert.

Die vorliegende Konstruktion erwies sich als außerordentlich empfindlich und zeigte ab einer Belastung von 2 N ein absolut lineares Verhalten. Um die Empfindlichkeit sowohl bei ansteigender als auch bei abfallender Krafteinwirkung aufzuzeigen, wurde ein etwas ungewöhnlicher Weg beschritten. In der Matrize sollte ein ideal

elastischer Körper einer Kompression unterworfen werden, um die Güte des Meßsignals beurteilen zu können. Im Idealfall müßte sich eine exakte symmetrische Kurve ergeben. Bei diesem Versuch wurde eine Hartgelatine-Kapsel in ein Glycerin-Wasser-Gemisch gelegt und anschließend luftgetrocknet. Durch Aufnahme von Glycerin und Wasser war die gequollene dünne Kapselwandung hochelastisch geworden, gleichzeitig war durch Verklebung des Oberteils mit dem Unterteil das eingeschlossene Luftvolumen hermetisch abgedichtet worden. Unter Zugabe von etwas dünnflüssigem Schmieröl wurde die Kapsel mitsamt dem eingeschlossenen Gas unter Verwendung gewölbter Stempel in der Matrize vorsichtig komprimiert (30 Hübe/min). Das dabei auftretende Meßsignal zeigt Abbildung 26. Es ist erstaunlich, wie gleichmäßig Kraftanstieg und -abfall der im elastischen Körper eingeschlossenen Luft vom piezoelektrischen Kraftaufnehmer aufgezeichnet wurden, insbesondere wenn man in Rechnung stellt, daß die Kraft 10 N betrug und daß das Meßsystem in der Lage war, Kräfte bis zu $3,5 \cdot 10^4$ N exakt zu bestimmen.

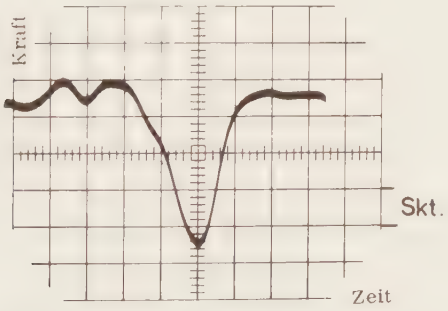


Abb. 26: Meßsignal am Unterstempel bei Komprimierung eines in einer Gelatine-Kapsel eingeschlossenen Gasvolumens (siehe Text).
y-Achse: 2,5 N/Skalenteil (Skt.)
x-Achse: Zeit

Die vor und nach dem Signal erkennbaren Schwingungen stammen von der Maschine und waren bei einer derart hohen Auflösung des Kraftsignals auch im Leerlauf zu beobachten.

Bei der Bestimmung der Rest- und Ausstoßkräfte mit dem so instrumentierten Unterstempel fiel bei einigen Versuchen auf, daß sich in der Restkraftkurve eine Stufe befand, wie es Abbildung 27 zeigt (Pfeil).

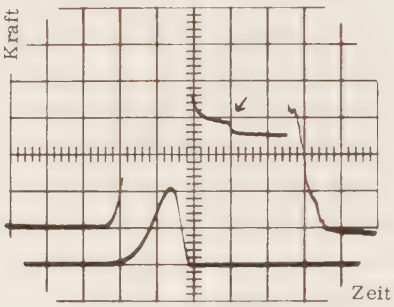


Abb. 27: Erläuterungen im Text

Da die Nullinie nach dem Ausstoß ebenfalls um diesen Betrag tiefer lag, konnte es sich nicht um einen Einfluß der Tablette handeln. Durch gleichzeitige Beobachtung des Meßsignals auf dem Oszilloskop und der Bewegung der Maschinenteile fiel auf, daß die Stufe zeitlich mit dem Abheben der Auswurfgabel (C in Abb. 21) von ihrem unteren Anschlag D am Unterstempelhalter zusammenfiel. Die Auswurfgabel lag vorher mit dem gesamten Gewicht ihres Gestänges auf dem Unterstempelhalterring D, was zu Materialspannungen im Halter und daher auch zu Rückwirkungen auf den piezoelektrischen Kraftaufnehmer führte. Diese Spannungen wurden nach Abheben der Gabel momentan abgebaut und führten so zu der beobachteten Stufe.

Durch Justierung des Auswurfgestänges konnte ein fast kraftfreies Aufliegen der Gabel erreicht werden. Das gelang allerdings nicht bei allen Einstellungen des unteren Ringes D, so daß einige Aufnahmen diese Stufe zeigen, andere wiederum nicht.

Da aber als Meßpunkt für die Restkraft der Wert im Moment des Anschlags der Gabel am oberen Ring B gewählt und auf die Nullinie nach dem Ausstoß bezogen wurde, spielte das Vorhandensein dieser Stufe für die Auswertung keine Rolle.

Ein "echter" stufenförmiger Abfall der Restkraft, wie er auch auf den gezeichneten Rest- und Ausstoß-Diagrammen von Juslin (100) und Jungersen und Jenssen (166) zu erkennen ist, trat nur dann auf, wenn z.B. Granulatum simplex ohne jeden Schmiermittelzusatz verpreßt wurde (Abb. 28). Hier ist deutlich zu erkennen, daß die Restkraft sich zunächst auf sehr hohem Niveau (1950 N !) aufbaut. Die interpartikulären Bindungskräfte in der Tablette scheinen aber schwächer zu sein als die Haftung des Tablettenstegs an der Matrizenwand, denn die Tablette weicht durch die hohe Restkraftbelastung unter Zurücklassung von Stegmaterial an der Matrizenwand nach oben aus. Die gemessene Restkraft liegt auf niedrigerem Niveau. Die sich auf diese Weise aufbauenden Reste der Preßmassen an der Matrizenwand sind auch für den offensichtlich nicht reibungsfreien Rückzug des Oberstempels aus der Matrize und den erheblich behinderten Ausstoß verantwortlich.

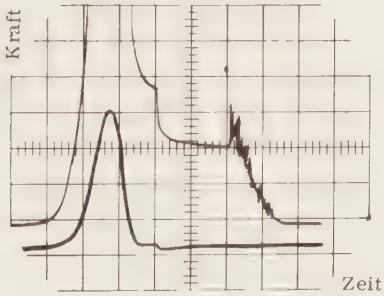


Abb. 28: Kraftverlauf an Ober- und Unterstempel bei Verpressung von Granulatum simplex ohne Schmiermittel.
y-Achse: Oberstempel: 2500 N/Skt.
x-Achse: Unterstempel: 500 N/Skt.

4.3.4 DMS-Instrumentierungsversuche am Unterstempelhalter

Um direkte Vergleiche zwischen DMS- und Piezo-Instrumentierung am Unterstempel zu ermöglichen, wurde der ursprüngliche Unterstempelhalter im Bereich A (Abb. 21) mit der schon beschriebenen DMS-Vollbrücke ausgestattet. Den damit erhaltenen Kurvenverlauf am Unterstempel zeigt Abbildung 29 .

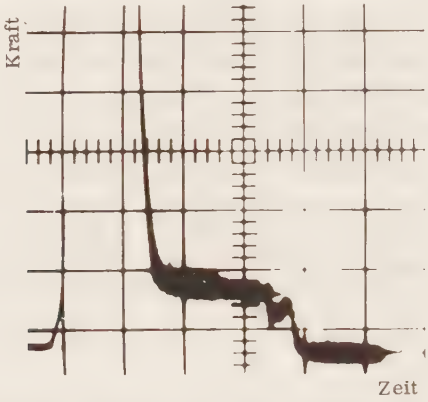


Abb. 29: Kraftverlauf am Unterstempel, gemessen mit DMS am Stempelhalter. y-Achse: 500 N/Skt. ; Gran. simpl., 1% Magn.-stearat

Außer einem hohen Rauschpegel ist hier wieder der Einfluß der Ausstoßgabel C (Abb. 21) zu erkennen, allerdings in ganz anderer Weise als vorher beim piezoelektrischen Aufnehmer. Der stufenförmige Kraftabfall tritt hier erst in dem Moment auf, wenn die Ausstoßgabel C am oberen Ring B anschlägt, um den Stempelhalter emporzuheben. Der dann folgende kleine Kraftpeak (auf dem Foto schlecht zu erkennen) entspricht der Ausstoßkraft.

Diese völlig unbefriedigende Qualität des Meßsignals hat ihre Ursache darin, daß die Dehnungen durch die Rest- und Ausstoßkräfte am Unterstempelhalter einfach zu gering sind, um mit Konstantan-DMS genau gemessen zu werden. Eine erhebliche Schwächung durch Abfräsen des Maschinenteils an dieser Stelle würde die Dehnung und damit die Rest- und Ausstoßkraft vergrößern, brächte aber wiederum die Gefahr der Überlastung der DMS durch die hohen Preßkräfte mit sich.

Die schlechte Signalqualität und die Verlagerung des Nullpunktes im Augenblick des Ausstoßes ist nicht von der hier verwendeten Tablettenmaschine abhängig. Auf Abbildung 30 und vergrößert auf Abbildung 31 ist im Prinzip der gleiche Kraftverlauf wie auf Abbildung 29 zu erkennen, nur daß hier der Rauschpegel noch höher liegt und der Kraftverlauf während des Ausstoßens nicht mehr interpretiert werden kann. Die in diesen Abbildungen gezeigten Aufnahmen wurden mit einer wesentlich schwereren Exzenter-Presse (Fette Exakta 11) erhalten, die ebenfalls am Unterstempelhalter mit DMS instrumentiert war.*)

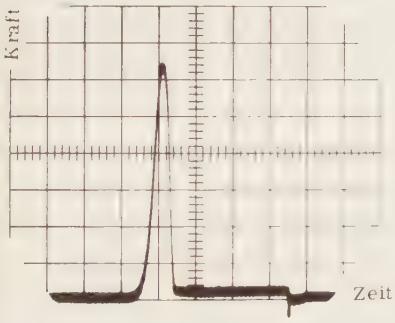


Abb.30:
y-Achse: 2500 N/Skt., Kraftverlauf entsprechend Abb.29 (Erläuterungen im Text).

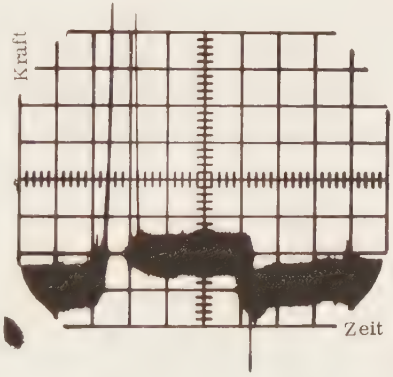


Abb.31:
y-Achse: 500 N/Skt.

Führer, Hanssen und Schäfer veröffentlichten Rest- und Ausstoßkraft-Kurven, die in ihrer Signalqualität fast an die eines piezoelektrischen Kraftaufnehmers heranreichen (4), und mit DMS am Unterstempelhalter erhalten wurden. Allerdings verwendeten sie dazu Halbleiter-Dehnungsmeßstreifen, die aufgrund ihres wesentlich höheren K-Faktors (bis zu K = 200, gegenüber K = 2 bei üblicherweise verwendeten Konstantan-DMS) in der Lage sind, derartig geringe Dehnungen anzuzeigen. Leider besitzen aber Halbleiter-DMS eine nichtlineare Kennlinie (74) und werden erheblich stärker durch geringfügige Temperaturänderungen beeinflußt als Metall-DMS (88). Eigene Versuche mit Halbleiter-DMS an verschiedenen

*) Die Versuche wurden bei der Firma L.Heumann & Co., Nürnberg, durchgeführt.

Meßobjekten zeigten, daß der Temperatureinfluß mit einfachen Mitteln nicht zu kompensieren war. Da sich aber gerade die Stempel und Stempelhalter bei der Tablettierung erwärmen, wurden Instrumentierungsversuche mit Halbleiter-DMS an der Exzenter-Presse nicht vorgenommen.

Die besten Ergebnisse bei der Messung der Rest- und Ausstoßkräfte mit DMS wurden mit folgender Instrumentierungsvariante erzielt:
Anstelle des piezoelektrischen Kraftaufnehmers wurde ein Stahlring gleicher Abmessungen zwischen Unterstempel und Unterstempelhalter gemäß Abbildung 22 eingebaut. Der Ring war am Unfang wieder mit einer DMS-Vollbrücke versehen. Das mit dieser Instrumentierung gewonnene Meßsignal zeigt die Abbildung 32. Zum Vergleich dazu ist auf Abbildung 33 der Kraftverlauf bei einer Tablettierung mit gleicher Preßmasse und gleichen Maschineneinstellungen mit dem piezoelektrischen Kraftaufnehmer dargestellt.

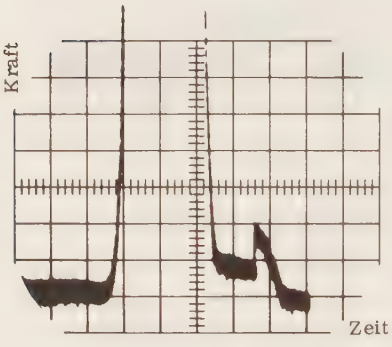


Abb.32

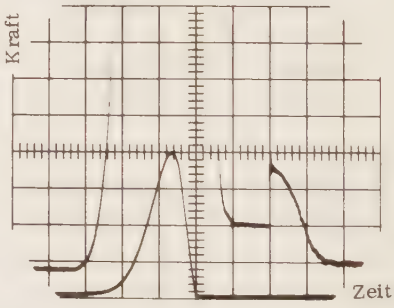


Abb.33

Vergleich der Meßsignal-Qualität von einer DMS-Instrumentierung (Abb.32) mit einem piezoelektrischen Kraftaufnehmer (Abb.33) (Erläuterungen im Text).

Die Qualität der DMS-Meßkurve entspricht zwar wesentlich besser den Anforderungen als die mit den vorher beschriebenen Instrumentierungen erzielte, reicht aber immer noch nicht an die Signalgüte des Piezo-Kraftaufnehmers heran.

Auch die Arbeiten von de Blaey und Poldermann (116, 167-173) beweisen, daß es prinzipiell günstiger ist, derartige DMS-Kraftaufnehmer in die Werkzeugsätze zu integrieren, statt Maschinenteile mit DMS zu versehen, wenn man nicht von vornherein piezoelektrische Aufnehmer verwenden will. De Blaey und Poldermann setzten in den ausgehöhlten Oberstempelhalter ein DMS-instrumentiertes Werkstück ein, über das die Kraft vom Oberstempelhalter auf fußlose Einsatzstempel übertragen wurde. Der Oberstempel behält bei dieser Konstruktion seine freie Beweglichkeit in Kraftrichtung gegenüber dem Stempelhalter, ähnlich wie bei der beschriebenen Piezo-Instrumentierung im Kapitel 4.3.3 .

Sehr gute Erfahrungen machten auch Bolhuis und Lerk mit einer vergleichbaren DMS-Instrumentierungsvariante. Nach Aussage von Bolhuis (174) sind die auftretenden Dehnungen des Gesamtsystems aber so erheblich, daß sie bei der Auswertung von Kraft-Weg-Kurven zur Korrektur mit einbezogen werden müssen. Die elastische Rückdehnung (Fläche B in Abb.16) ist andernfalls mehr auf die Rückfederung des Unterstempels und besonders des DMS-instrumentierten Zwischenstücks zurückzuführen als auf die Tablette selbst.

4.3.5 Der Einfluß von Störfaktoren bei der Rest- und Ausstoßkraftmessung

Erhebliche Meßwertverfälschungen können bei der Bestimmung von Rest- und Ausstoßkräften auftreten, wenn zwei Faktoren nicht berücksichtigt werden:

1. Der Oberstempel und im besonderen Maß der Unterstempel müssen hinreichend reibungsarm in der Matrize laufen, sonst werden die auftretenden Reibungskräfte zwischen den Werkzeugen der Tablette zugeschrieben. Vor jedem Versuch wurde daher die Reibung des Unterstempels in der Matrize im Leerlauf überprüft. Ein entsprechendes Oszillogramm zeigt Abbildung 34. Man erkennt den Anschlag der Auswurfgabel am Ring des Unterstempelhalters als scharfen Impuls, der zu einer abklingenden Schwingung führt. Der Kraftverlauf während des anschließenden Ausstoßens ist zwar etwas unruhig, die Kräfte (max. 2 N) sind aber für die Messungen vernachlässigbar klein.

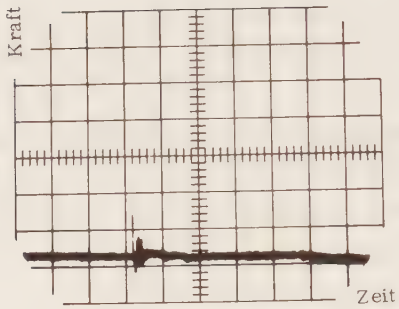


Abb.34: Überprüfung des reibungsarmen Laufs vom Unterstempel in der Matrize während des Ausstoßens im Leerlauf.
y-Achse: 20 N/Skt. ; x-Achse: Zeit

Einige in der Literatur veröffentlichte Meßkurven lassen deutlich erkennen, daß ein reibungsarmer Lauf der Werkzeuge nicht gegeben war (166, 19 , 194).

2. Die Oberflächengüte der Matrize beeinflußt erheblich die Rest- und Ausstoßkräfte. Führer und Mitarbeiter (5) beobachteten bei sehr geringen Magnesiumstearat-Konzentrationen (0,1 %) an einem Saccharose/Glucose-Granulat ein erhebliches Ansteigen der Restkraft im Verlauf von 4000 Kompressionen. Sie führten dieses Phänomen auf Oberflächenveränderungen der Matrizenwand zurück.
Um derartige Einflüsse auszuschalten, wurden bei meinen Versuchen nur jeweils maximal 300 Tabletten gepreßt und die Magnesiumstearat-Konzentrationen in praxisnahen Dimensionen gehalten (je nach Preßmasse 0,2 - 1 %).

Der fortlaufende Matrizenverschleiß wurde außerdem mit einer "Standardpreßmasse" überprüft. Dazu wurden 30 kg einer Mischung von Lactose D 30 *) mit 0,5 % Magnesiumstearat angefertigt und in einem absolut dicht schließenden Behälter aufbewahrt, um Veränderungen durch Feuchtigkeitseinfluß auszuschließen.

*) Die Kennzahl D 30 charakterisiert u.a. die Korngröße und hat mit der homöopathischen Dezimalpotenz nichts gemein.

Während der Versuchsreihen wurden jeweils nach 2000-3000 Kompressionen Rest- und Ausstoßkräfte der Standardpreßmasse bestimmt. Hatten sich meßbare Veränderungen ergeben, wurde die Matrize neu poliert oder gegebenenfalls ausgetauscht.

4.3.6 Auswertung der Kraft-Weg-Kurven

Mit der im Kapitel 4.3.2 beschriebenen Oberstempel-Instrumentierung wurden die bekannten Kraft-Weg-Kurven erhalten, von denen eine in Abbildung 35 dargestellt ist.

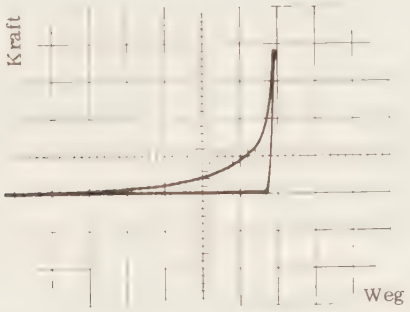


Abb.35: Kraft-Weg-Kurve
Lactose D 30, 0,5 % Magnesiumstearat
Stempel: 10 mm Ø, biplan
Tablettengewicht: 600 mg
Preßkraft: 9800 N
Preßdruck: 125 MPa
Geschwindigkeit: 30 Tabl./min

Man erkennt, daß die Fläche der elastischen Rückdehnung der Tablette bei der verwendeten Preßmasse und einem technologisch sinnvollen Preßdruck von 125 MPa (1237 Kp/cm^2) sehr klein ist gegenüber der Fläche der plastischen Verformung. Man könnte den elastischen Anteil durch höhere Preßkräfte vergrößern,

würde dann aber mit Sicherheit die elastische Rückdehnung des Unterstempels erfassen. Untersuchungen an der verwendeten Tablettenmaschine ergaben eine Dehnung des Unterstempels von ca. 2/100 mm unter der Last von 15000 N. Dieser Wert ist bei einer tatsächlichen Ausdehnung der gepreßten Tabletten von > 0,5 mm zu vernachlässigen *), zumal bei der Tablettierversuchen nur mit Kräften von 10000 N gearbeitet wurde.

Üblicherweise werden die Flächen der Kraft-Weg-Kurven mit einem Planimeter oder durch Wägen der ausgeschnittenen Flächenteile ausgewertet. Augrund der Forderung bei normalen Tablettiergeschwindigkeiten zu messen, konnte nur ein Oszilloskop zur Registrierung eingesetzt werden. Die Auswertung der auf Kleinbildnegativen festgehaltenen Oszillogramme gestaltete sich daher äußerst zeitaufwendig. Zur Vereinfachung der Flächenbestimmung sollte die Möglichkeit überprüft werden, mit einem elektronischen Integrationsverfahren die mechanische Tablettierarbeit als spannungsproportionale Größe darzustellen. Eine Integration: Arbeit = $\int F \cdot ds$ ist im Analog-Verfahren elektronisch nicht möglich, da am Eingang eines Integrators die Kraft nicht in Abhängigkeit vom Weg [F(s)] sondern in Abhängigkeit von der Zeit [F(t)] zur Verfügung steht. Daher mußte das Produkt aus der Kraft F(t) mit dem nach der Zeit differenzierten Weg-Signal $\frac{ds(t)}{dt}$ (Oberstempelgeschwindigkeit) multipliziert und über die Zeit integriert werden, entsprechend folgender Gleichung:

$$\text{Arbeit} = \int K(t) \cdot \frac{ds(t)}{dt} \cdot dt$$

Zur praktischen Durchführung wurde ein Integrator **) entwickelt, dessen Prinzip in Abbildung 36 dargestellt ist. Das von der Meßbrücke abgegebene Weg-Signal wird zunächst in einem RC-Glied differenziert und mit der Kraft - nach Verstärkung - in einem Multiplizierer zu einem Spannungssignal verarbeitet. Dieses Signal wird nach Wandlung (Spannung → Strom) über die Zeit integriert und oszillographisch dargestellt. Mit Hilfe des am Oberstempelhalter angebrachten Permanentmagneten und des Reed-Kontaktes (Abb. 20) wird am oberen Totpunkt des Oberstempels der Integrator über die Ablaufsteuerung auf Null zurückgestellt. Am Ausgang des Gerätes steht dann das entsprechende Integral in der

*) Die elastische Rückdehnung einer Tablette in mm in der Matrize läßt sich leicht dem Kraft-Weg-Diagramm entnehmen.

**) Konstruktion und Ausführung erfolgten im Zentralen Entwicklungslabor für Elektronik der Philipps-Universität Marburg.

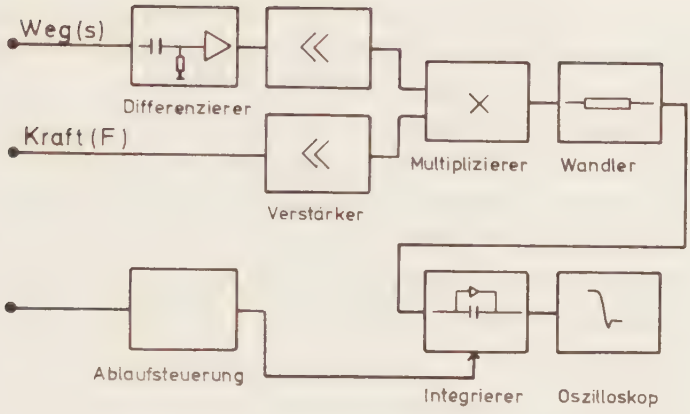


Abb.36: Blockschaltbild des zur Auswertung der Kraft-Weg-Kurven konstruierten Integrators.

in Abbildung 37 gezeigten Form zur Verfügung. (Darstellung über die Zeit.)

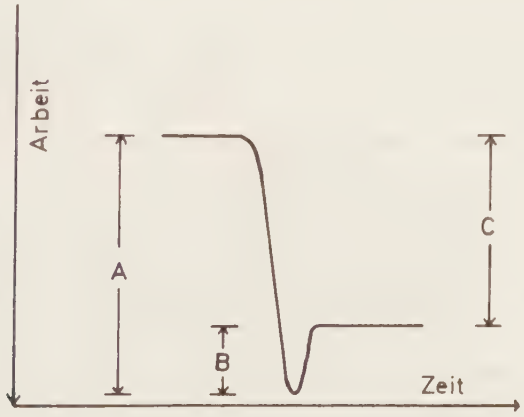


Abb.37: Integral der mechanischen Tablettierarbeit (schematisch).

Die Strecke A entspricht der gesamten vom Oberstempel bis zum unteren Totpunkt geleisteten mechanischen Tablettierarbeit, die Teilstrecke B entspricht dem Anteil, den die Tablette durch elastische Ausdehnung wieder an den Oberstempel abgibt und die Differenz C = (A-B) dem letztlich zur plastischen Verformung verwendeten Arbeitsanteil. Das Integral ist nach dem unteren Totpunkt rückläufig, weil das Vorzeichen der Spannung des differenzierten Wegsignals (Geschwindigkeit) dort umgekehrt wird. Vor UT wird eine positive Geschwindigkeit mit einem positiven Kraftsignal multipliziert, nach UT eine negative Geschwindigkeit mit einem positiven Kraftsignal.

Während der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen wurde von Parmentier ein ähnliches Integrationsverfahren vorgestellt (153) und z.B. dazu genutzt, die hyperbolische Gesetzmäßigkeit des Kraftanstiegs in der Kraft-Weg-Kurve zu untersuchen (175).
Abweichend von unserem und Parmentiers Verfahren vereinfachten de Blaey und Poldermann (168) die Auwertung der Kraft-Weg-Kurven mit einem Tischrechner. Nach Wandlung der Kraft- und Weg-Signale in Analog-Digital-Konvertern ließen sie die digitalen Größe einem numerischen Integrationsverfahren entsprechend aufsummieren und ausdrucken.

Die nach unserem Analog-Verfahren erhaltenen Integrale befriedigten allerdings zunächst in keiner Weise (Abb.38). Störungen im Bereich der maximalen Arbeit machten es unmöglich, den Umkehrpunkt genau festzulegen.
Außerdem ergab die Eichung des Integrators einen zu hohen Anteil der elastischen Tablettierarbeit. (Die Eichung wurde durch Planimetrieren der entsprechenden Flächen in den Kraft-Weg-Kurven vorgenommen.) Es schien so, als würde die Rückintegralbildung zu früh gestartet. Zunächst vermuteten wir eine Beeinflussung des Weg-Signals durch eine zu starke negative Dehnung der Oberstempeleinheit. Dies hätte eine Stauchung der Weg-Zeit-Kurve im Bereich des unteren Totpunktes zur Folge, und das Geschwindigkeitssignal würde zu früh den Null-Durchgang aufweisen.
In extremer Weise ist ein derartig abgeplattetes Weg-Signal in den Untersuchungen von Morii et al. (165) zu erkennen, das die Autoren mit dem mechanischen Spiel in den Lagern der Tablettenmaschine erklärten. Zu einer genauen Kraft-Weg-

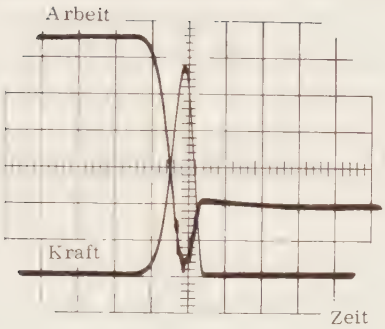


Abb.38: Oszillographisch dargestelltes Integral der Tablettierarbeit, entsprechend Abbildung 37, daneben das Oberstempel-Kraftsignal (Erläuterungen im Text).

Darstellung ist aber ein solches Lagerspiel nicht zu akzeptieren.

Wie das Oszillogramm in Abbildung 39 zeigt, ist bei unserer Maschine eine derartige Verformung des Weg-Signals nicht festzustellen, und dies selbst nicht unter einer höheren Belastung (15000 N) als sie für die Untersuchungen verwendet wurde (10000 N).

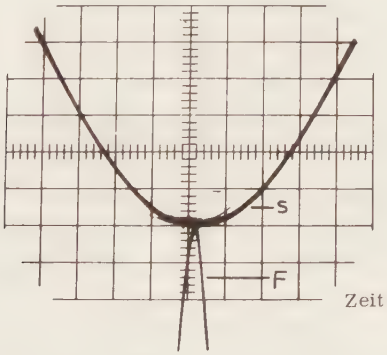


Abb.39: Oszillogramm des Weg-Signals (s) unter der Belastung einer Kraft (F) von 15000 N; Geschwindigkeit: 30 Tabl./min .

Daraufhin wurde die Signalgüte an den einzelnen Bauelementen des elektronischen Integrators genauer überprüft und festgestellt, daß der hohe Rauschpegel des differenzierten Weg-Signals für das Fehlverhalten des Integrators verantwortlich war. Verbesserungen waren nicht möglich, da es sich offensichtlich um Störungen des Weg-Signals infolge Maschinenschwingungen handelte, die beim Differenzieren extrem verstärkt wurden. Das Weg-Signal selbst (Abb.39) ließ die geringen Störungen kaum erkennen.

Die einzig gangbare Lösung bestand deshalb darin, auf ein elektronisches Differentiationsverfahren zu verzichten, die Geschwindigkeit des Oberstempels direkt an der Maschine abzugreifen und dem Integrator zur Verfügung zu stellen. Das wurde mit einer relativ einfachen Konstruktion erreicht, die von der Überlegung ausging, daß die von einem bewegten Permanentmagneten im homogenen Feld einer Spule induzierte Spannung der Geschwindigkeit des Magneten proportional ist. Der Spulenkörper des Weggebers an der Tablettenmaschine (Abb.20) wurde daher gegen eine für diesen Zweck angefertigte Spule und der Tauchanker gegen einen entsprechenden Permanentmagneten ausgetauscht. Das resultierende Geschwindigkeitssignal ist oszillographisch in Abbildung 40 im Bereich des unteren Totpunktes des Oberstempels dargestellt. Es wird unter Umgehung des Differenziergliedes (Blockschaltbild Abb.36) über den Verstärker direkt in den Multiplizierer eingespeist.

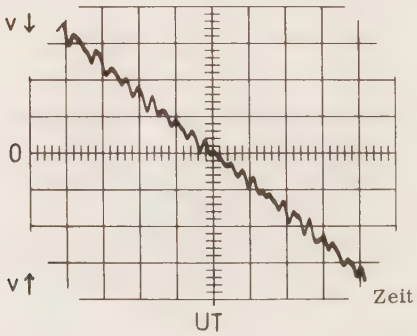


Abb.40: Geschwindigkeitssignal des Oberstempels im Bereich des unteren Totpunktes (UT) in den Grenzen ± 2 mm .
Abnehmende Geschwindigkeit (v ↓) bis UT ; zunehmende Geschwindigkeit (v ↑) nach UT. Die oszillographische Darstellung erfolgte über die Zeit.

Obwohl wegen der einfachen Ausführung des Geschwindigkeitsgebers die Signalqualität offensichtlich unter der des Weggebers liegt (Abb.40 ist allerdings gegenüber Abb.39 zehnmal höher aufgelöst), konnten jetzt Integrale erhalten werden, die den Flächen der Kraft-Weg-Kurven entsprachen (Fehler: $\pm$ 5 %). Als Vergleich zu Abbildung 38 (Integral, ermittelt mit dem Weggeber) ist in Abbildung 41 das entsprechende Integral dargestellt, das mit dem Geschwindigkeitsgeber erhalten wurde.

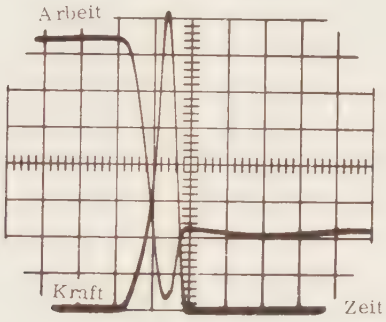


Abb.41: Integral der mechanischen Tablettierarbeit, wie Abbildung 38. Das Integral wurde jedoch mit Hilfe des im Text beschriebenen Geschwindigkeitsgebers gebildet.

Nachdem die Übereinstimmung der Integrale (relative Einheiten !) mit den Flächen der Kraft-Weg-Kurven gegeben war, stellte sich die Frage, ob die elastische Ausdehnung der Tablette vom Oberstempel quantitativ erfaßt wird. Bei den geforderten Messungen mit praxisnahen Tablettiergeschwindigkeiten besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Tablettenausdehnung langsamer erfolgt als die Aufwärtsbewegung des Oberstempels. In diesem Falle wäre eine Aussage über die Abhängigkeit der elastischen Rückdehnung von der Qualität und der Einsatzkonzentration der Magnesiumstearate nicht möglich gewesen.

De Blaey und Poldermann lösten das Problem, indem sie eine Exzenter-Tablettenmaschine derart umkonstruierten, daß sie eine zweite Kompression auf eine bei der ersten Kompression geformten Tablette ausüben konnten, ohne daß dazwischen

ein Füll- oder Ausstoßvorgang stattfand (116,168). Sie verglichen die elastische Ausdehnungsarbeit der ersten Kompression mit der Verformungsarbeit der zweiten Kompression und fanden in vielen Fällen für die letztere einen höheren Wert. Sie schlossen daraus, daß im ersten Kompressionszyklus der elastische Arbeitsanteil nicht voll erfaßt wurde.
Mit Hilfe des von uns verwendeten Integrators war eine Überprüfung dieser Beobachtung möglich. Dazu wurde die Auswurfgabel stillgelegt, die Matrize von Hand gefüllt und die Maschine gestartet. Es wurden die Integrale von zwei Kompressionszyklen aufgenommen und ausgewertet.

Bei den untersuchten Preßmassen (siehe 4.5) und verwendeten Magnesiumstearaten konnten bis herauf zu einer Tablettiergeschwindigkeit von 30 Tabl./min die Unterschiede, wie sie de Blaey und Poldermann fanden, nicht bestätigt werden. Die bei der zweiten Kompression gemessene "plastische" Verformungsarbeit wurde als Ausdehnungsarbeit wiedergefunden. Der Preßling war also nur elastisch verformt worden. d.h. auch eine gegenüber der ersten Kompression weitergehende plastische Verformung war dabei zumindest meßtechnisch nicht erfaßbar*).
Bei höheren Tablettiergeschwindigkeiten konnte der Oberstempel die Ausdehnung der Tablette nicht mehr quantitativ erfassen, was de Blaey und Poldermann schon bei 15 Tabl./min beobachteten (168). Leider machten sie keine näheren Angaben über Art und Menge des von ihnen verwendeten Schmiermittels; bei unseren Untersuchungen konnte eine korrekte Messung der elastischen Ausdehnungsarbeit nur bei Magnesiumstearat-Konzentrationen erreicht werden, die den Schmiermittelanforderungen der Preßmassen gerecht wurden.(Die Konzentrationen schwankten je nach Preßmasse und Güte des Magnesiumstearats zwischen 0,2 und 1 %.)

Abbildung 42 zeigt die Integrale der Tablettierarbeit der zweiten Kompression bei den Geschwindigkeiten 30, 45 und 60 Tabl./min . Bei 45 Tabl./min wird nur noch ca. 70 % und bei 60 Tabl./min nur noch 50 % der elastischen Rückdehnung

---

*) Nach weiteren Kompressionen (3-10) auf dieselbe Tablette konnte allerdings eine - auch theoretisch zu erwartende - weitergehende Verformung nachgewiesen werden. Die Arbeit nahm dabei bis zur 10.Kompression kontinuierlich ab, die Steghöhe verringerte sich und die Festigkeit des Komprimates nahm zu. Diese Feststellung war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung; mit der beschriebenen Methode sollte lediglich die korrekte Erfassung der Ausdehnungsarbeit überprüft werden.

vom Oberstempel erfaßt. Folglich wurden die Versuche zur Bestimmung der mechanischen Tablettierarbeit bei einer Geschwindigkeit von 30 Tabl./min durchgeführt.

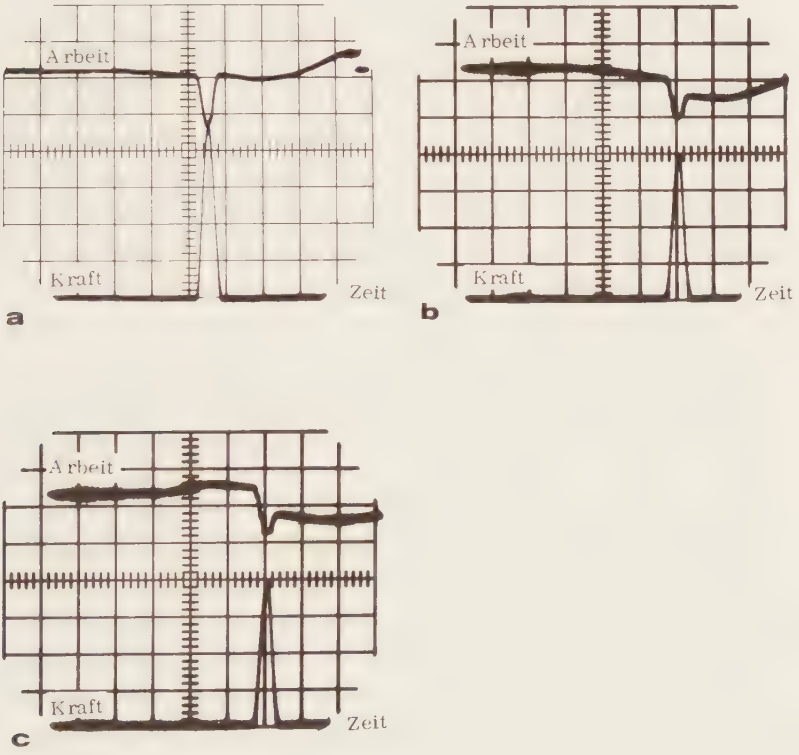


Abb.42: Oszillographisch dargestellte Arbeitsintegrale einer zweiten Kompression auf eine bereits gepreßte Tablette bei einer Geschwindigkeit von 30 (a), 45 (b) und 60 (c) Tabletten pro Minute.
Auf dem Oszillogramm ist jeweils das Oberstempel-Kraftsignal mit abgebildet (Erläuterungen im Text).

Eine weitere Möglichkeit der Verfälschung der gemessenen Integrale ist die Tatsache, daß bei einigen Tablettenmassen das Kraftmaximum nicht mit dem unteren Totpunkt des Oberstempels übereinstimmt. Parmentier (153) untersuchte diese "Relaxationserscheinung" und fand, daß sie in erhöhtem Maß bei Preßmassen auftrat, die als "schlecht tablettierbar" gelten (z.B. Saccharose).
Unter Relaxation versteht Parmentier in diesem Zusammenhang folgendes: Zu jeder Kraft, die der Oberstempel zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Kraftanstiegs auf die Preßgutsäule ausübt, gehört ein endlicher Deformationszustand der Preßmasse, der sich allerdings erst nach längerer Zeit einstellt. Im Bereich des unteren Totpunktes des Oberstempels finden nur noch äußerst geringe Wegänderungen statt. Der Preßmasse steht also dort wesentlich mehr Zeit zur Verfügung, um der Krafteinwirkung auszuweichen. Erfolgt dieser Spannungsabbau in der Preßmasse (Relaxation) schneller als die Abwärtsbewegung des Oberstempels, ergibt sich daraus bereits kurz vor UT ein Kraftabfall am Oberstempel, obwohl die Abwärtsbewegung weiter fortschreitet. Auf Abbildung 39 ist allerdings zu erkennen, daß dies bei dem als Preßmasse verwendeten Granulatum simplex nicht der Fall ist. Das Maximum der Kraft fällt dort eindeutig mit UT zusammen.

Zur Verdeutlichung dieser Tatsache wurde für beide verwendeten Preßmassen die Arbeit gegen die Oberstempelkraft oszillographisch dargestellt, wie es von Parmentier zur Verfolgung der Relaxation vorgeschlagen wurde. Sowohl für Granulatum simplex wie auch für Lactose DAB 7 konnten keine meßbaren Relaxationen festgestellt werden (Preßdruck: 50-125 MPa). Abbildung 43a, bzw. 43b, zeigt, daß Kraft- und Arbeitsmaxima zusammenfallen. Hingegen ist auf Abbildung 43c zu erkennen, daß bei der verpreßten Saccharose eine geringe Relaxation vorzuliegen scheint. In diesem Punkt konnten die Beobachtungen von Parmentier zumindest andeutungsweise bestätigt werden.

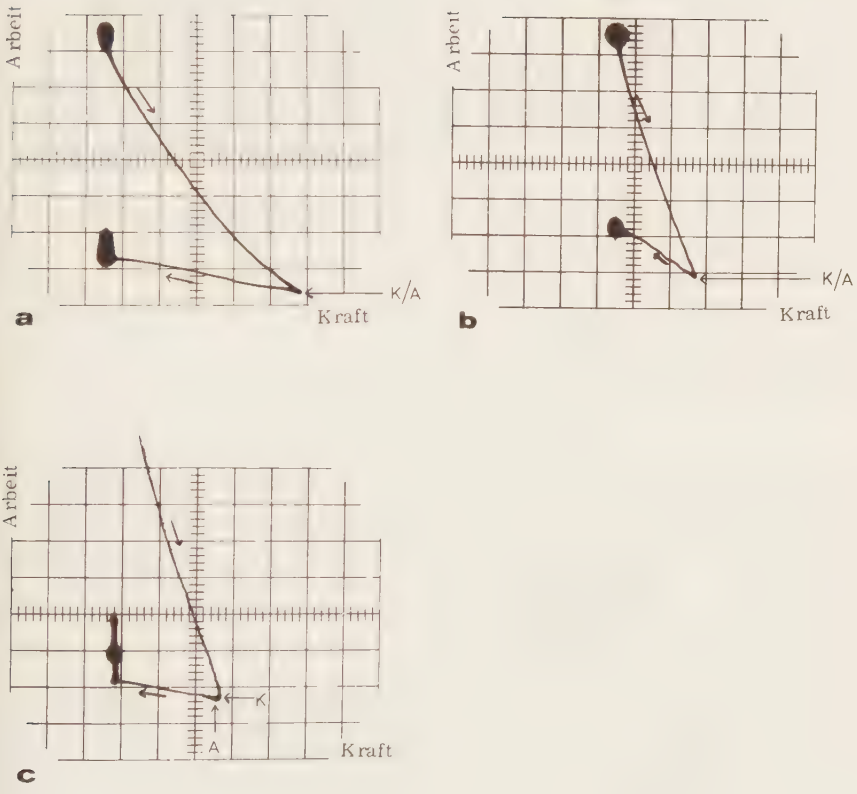


Abb.43: Oszillographische Darstellung der Tablettierarbeit (y-Achse) gegen die Kraft (x-Achse) zur Überprüfung der Lage der Arbeitsmaxima (A) und Kraftmaxima (K) bei Granulatum simplex (a), Lactose (b) und Saccharose (c) (Erläuterungen im Text).

4.4 Bestimmung der Tablettenfestigkeit

Die Bestimmung der Tablettenfestigkeit wurde mit einem Biegefestigkeitstester vorgenommen, dessen theoretische Grundlagen und praktische Anwendbarkeit schon früher publiziert wurden (187). Mit diesem Gerät wird, im Gegensatz zu handelsüblichen Geräten, die die radiale Druckfestigkeit messen (Erweka, Heberlein), die axiale Biegefestigkeit von Komprimaten bestimmt. Den schematischen Aufbau des Biegefestigkeitstesters gibt die Abbildung 44 wieder.

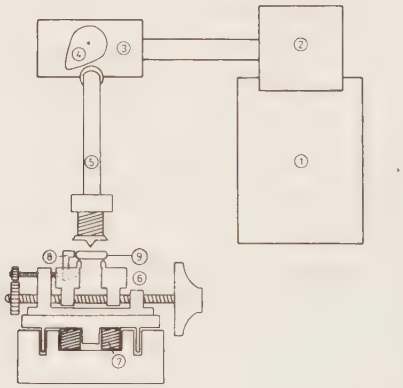


Abb.44: Biegefestigkeitstester nach Müller, Steffens und List.

1. Motor
2. Getriebe
3. Untersetzung
4. Herzscheibe
5. Stempel
6. Einschub zur Biegefestigkeitsbestimmung von Tabletten
7. piezoelektrischer Kraftaufnehmer
8. Zentrierbacke
9. Tablette

Die Geschwindigkeit des Stempels, der die Kraft auf die Tablette ausübt, wird durch Verwendung einer Herzscheibe im entscheidenden Bereich konstant gehalten, da die Biegefestigkeit - analog zur diskutierten Ausstoßkraft bei der Tablettierung - geschwindigkeitsabhängig ist.

Bei der mathematischen Beschreibung der Biegung wird in der Mechanik von den Verhältnissen an einem geraden Balken ausgegangen. Biegt sich dieser unter dem Einfluß eines Biegemomentes M_b, so gilt:

$$M_b = \frac{F_{max} \cdot S_w}{4}$$

F_{max} = Bruchkraft
S_w = Stützweite

Diesem Biegemoment setzt der Balken ein Widerstandsmoment W_b entgegen:

$$W_b = \frac{b \cdot h^2}{6}$$

b = Breite
h = Höhe

Die Biegefestigkeit σ_b ist definiert als Quotient aus Biegemoment und Widerstandsmoment:

$$\sigma_b = \frac{M_b}{W_b} = F_{max} \cdot \frac{3}{2} \cdot \frac{S_w}{b \cdot h^2}$$

Überträgt man die Biegefestigkeit auf runde Tabletten, setzt für die Breite b den Tablettendurchmesser d ein und wählt als Stützweite immer 2/3 des Tablettendurchmessers, vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$\sigma_b = \frac{F_{max}}{h^2}$$

Die Konstruktion des beschriebenen Gerätes ist derart, daß die Stützweite immer 2/3 des Tablettendurchmessers beträgt. Es gilt daher die oben angeführte vereinfachte Gleichung, und die Biegefestigkeit wird unabhängig vom Tablettendurchmesser. Bei den untersuchten Preßmassen, Granulatum simplex und Lactose, war die Biegefestigkeit σ_b in engen Grenzen linear mit dem aufgewendeten Preßdruck, dem Quadrat der Tablettensteghöhe und dem Tablettengewicht verknüpft (Preßdruckbereich 50-200 MPa). Die Steghöhe wird als Parameter in der Tablettentechnologie wenig verwendet. Sie ist aber mit dem Tablettengewicht verknüpft, gemäß der Gleichung:

$$h = \frac{4}{\pi \cdot \rho_s} \cdot \frac{G}{d^2}$$

ρ_s = scheinbare Dichte
d = Tablettendurchmesser
G = Tablettengewicht

Die zum Bruch der Tablette notwendige Kraft wurde mit einem piezoelektrischen Kraftaufnehmer ermittelt und oszillographisch oder mit einem Schnellschreiber Philips PT 5001) ermittelt. Übliche Kompensationsschreiber eignen sich wegen ihrer zu niedrigen Grenzfrequenz nicht zur Registrierung.
Ein weiterer bemerkenswerter Vorteil des Gerätes liegt in der außerordentlich guten Reproduzierbarkeit der Biegefestigkeitswerte. Für Tabletten aus Lactose wurden stets relative Standardabweichungen von 5-7 %, für Tabletten aus Granulatum simplex 8-12 % erhalten, während Versuche mit dem Erweka-Bruchfestigkeitstester Werte von 15-20 % bzw. 20-30 % ergaben. In diesen Werten sind die Standardabweichungen des Tablettengewichts "verborgen", die für Granulatum simplex höher liegen als für Lactose (siehe Anhang).

4.5 Zur Untersuchung verwendete Preßmassen

Die Schmiereigenschaften der selbsthergestellten Magnesiumstearate wurden an zwei Preßmassen untersucht: Granulatum simplex und α-Lactose Monohydrat. (Herstellung bzw. physikalische Eigenschaften sind im Anhang beschrieben.)

Granulatum simplex ist eine der in tablettentechnologischen Untersuchungen am häufigsten verwendeten Preßmassen. Ihre Eigenschaften sind allgemein bekannt; sie eignet sich von daher gut für vergleichende Betrachtungen. Granulatum simplex gilt als gut tablettierbar, d.h. es lassen sich schon mit geringen Preßdrücken ausreichend feste Komprimate erzielen; es neigt nicht zum "Deckeln" und seine Ansprüche an die Schmiermitteleffektivität sind nicht allzu hoch (97).
Die Zusammensetzung bzw. die Herstellung des hier verwendeten Granulatum simplex weicht etwas von dem häufig verwendeten Schüttelgranulat nach Biedebach ab (97, 178). Dieses erwies sich schon früher als zu locker und zeigte einen erheblichen Abrieb durch Misch- und Fließvorgänge (3). Deshalb wurde ein Preßgranulat gewählt und statt des Gelatineschleims eine Polyvinylpyrrolidon-Lösung als Granulierflüssigkeit verwendet.
Dieses Modellgranulat weist eine ausreichende Oberflächenhärte auf, denn es kommt unter den gewählten Misch- und Verarbeitungsprozessen zu keiner wesentlichen Veränderung seiner Korngrößenverteilung.

Als zweite Preßmasse wurde kristalline Lactose verwendet, und zwar Lactose D 30 "Meggle" (α-Lactose-Monohydrat). Im Gegensatz zu Granulatum simplex gilt Lactose als schlecht tablettierbar (76,163,179) und zeigt eine außerordentlich hohe Reibung an der Matrizenwand (76).
Letztere Eigenschaft veranlaßte uns, ihr vor vielen anderen möglichen kristallinen Substanzen zur Differenzierung der Schmiereigenschaften von Magnesiumstearaten den Vorzug zu geben. Hinzu kommt, daß die verwendete Lactose außerordentlich gute Fließeigenschaften besitzt. Dies war deswegen von Wichtigkeit, weil bei der eingesetzten Tablettenmaschine keine Füllhilfen wie etwa Rührflügel oder ähnliches im Füllschuh vorhanden waren.

Von beiden Tablettenmassen wurde während der Untersuchungen immer wieder die Feuchte und die Korngrößenverteilung bestimmt, da von beiden Faktoren Beeinflussungen der Meßwerte zu befürchten waren. Besonders der Wassergehalt von Tablettenmassen hat erhebliche Einflüsse auf die Reibung an der Matrizenwand; die Ausstoßkräfte hängen - wie entsprechende Untersuchungen von Fuchs und Mitarbeitern gezeigt haben (121) - stark und nichtlinear von der Feuchte ab.
Veränderte Korngrößen (ebenfalls durch Feuchtigkeitseinfluß hervorgerufen) hingegen würden die Verteilung der Schmiermittel auf der geometrischen Oberfläche der Preßmasse beeinflussen. Bei kleinen Teilchengrößen und entsprechend großer Oberfläche muß man für die gleiche Herabsetzung der Reibung mehr Schmiermittel untermischen als bei größeren Partikeln (siehe 5).
Die Tablettenfestigkeit wird ebenfalls stark von der Korngröße beeinflußt. Hüttenrauch (180) konnte dies kürzlich an kristalliner Lactose nachweisen. Korngrößenklassen von 60-400 µm ergaben Komprimatfestigkeiten von 3,5 - 1 kp.*)

*) An dieser Stelle sind eventuell Beobachtungen von Interesse, die bei Versuchen gemacht wurden, die nicht im direkten Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehen. Seth und Münzel fanden, daß die Unterseite von Tabletten, die auf einer Exzenter-Maschine gepreßt wurden, signifikant härter als die Oberseite war (182). Sie erklärten dies mit der unterschiedlichen Stempelkinetik (bewegter Oberstempel, ruhender Unterstempel).
Mit Hilfe unterschiedlich gefärbter Korngrößenklassen konnten wir beobachten, daß sich auf einer Korsch EKO-Exzenter-Tablettenmaschine bevorzugt die kleineren Partikeln an der Tablettenunterseite befinden. Es ist daher nicht auszuschließen, daß die ungleiche Härteverteilung mehr auf der Entmischungswirkung als auf der Stempelbewegung beruht.

Da in dieser und anderen Arbeiten über die Festigkeit von Tabletten keine Angaben bezüglich der Schmiermittel gemacht wurden, besteht aber durchaus die Möglichkeit, daß das Schmiermittel einen größeren Einfluß ausübt als die Korngröße der Preßmasse. Eine starke Herabsetzung der Komprimathärte erfolgt, wenn in Abhängigkeit von der Konzentration das Schmiermittel in der Lage ist, einen geschlossenen Film um die Einzelpartikeln zu bilden. Derartige Filme konnten von Lerk und Mitarbeitern auf NaCl-Kristallen nachgewiesen werden (156). Mit kleineren Korngrößen und größeren Oberflächen der Partikeln kann sich - bei gleicher Schmiermittelkonzentration - dieser geschlossene Film nicht mehr ausbilden. Die Partikeln bleiben nicht mehr separiert und können an den Grenzflächen in direkten Kontakt treten; hier kann es dann z.B. durch Frittung (181) oder andere Festkörperreaktionen zur Bildung ausreichend fester Komprimate kommen.

Man darf also bei Tablettenfestigkeitsbestimmungen weder die Korngröße noch den Einfluß des Schmiermittels für sich betrachten. Will man die Korngröße der Preßmasse variieren, sollte die Schmiermittelkonzentration entsprechend der geometrischen Oberfläche des Schüttgutes gewählt werden. Für die vorliegende Untersuchung der Schmiermittel war es notwendig, die Korngrößenverteilung der Preßmassen über den gesamten Versuchszeitraum konstant zu halten.

Wie die vorstehenden Überlegungen deutlich machen, sind die im Preßling und an der Matrizenwand auftretenden Reibungen von einer Vielzahl von Parametern abhängig, die auf die Natur der Preßmasse zurückgeführt werden müssen. Ihr Einfluß muß eliminiert oder zumindest konstant gehalten werden, wenn aus der Reibung vergleichende Rückschlüsse bezüglich der Effektivität von Schmiermitteln gezogen werden sollen.

Wie unterschiedlich die Reibungen an der Matrizenwand zwischen Granulatim simplex und Lactose sind, verdeutlichen die Abbildungen 45 und 46. Beide Kurven wurden unter streng vergleichbaren Bedingungen erhalten.
Die Restkraft ist bei Lactose gegenüber Granulatum simplex nicht so sehr erhöht wie die Ausstoßkraft (15 % gegenüber 90 %). Aus der Sicht der schlechten Tablettierbarkeit von Lactose ist das durchaus erklärlich, denn ein schlechtes Tablettierverhalten ist mit niedrigen radialen Matrizenwandkräften verbunden (149), die sich dann wieder in niedrigen Restkräften äußern.

Schon von Hanssen, Führer und Schäfer (5) wurde die Frage aufgegriffen, ob Rest- oder Ausstoßkräfte zur Beurteilung von Schmiermitteln günstiger sind. Sie beobachteten eine deutlichere Veränderung der Restkräfte in Abhängigkeit der Magnesiumstearat-Konzentration, während die Ausstoßkräfte weitaus geringer davon beeinflußt wurden (Saccharose/Glucose-Granulat).
Ähnliches konnte von uns bei Granulatum simplex beobachtet werden, während bei der Lactose eher die Ausstoßkraft durch Magnesiumstearat beeinflußt wurde. Die Frage, ob Rest- oder Ausstoßkräfte zur Schmiermitteloptimierung günstiger sind, läßt sich daher nicht so einfach beantworten. Sie soll im Kapitel 4.6 diskutiert werden.

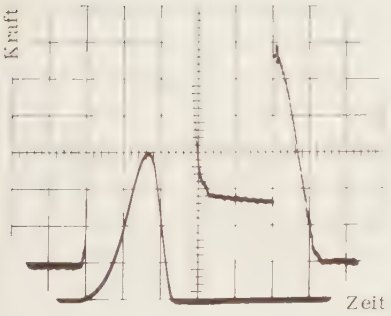


Abb.45

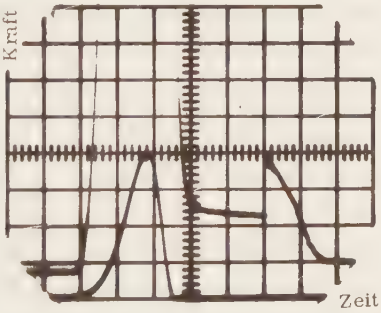


Abb.46

Rest- und Ausstoßkraftverlauf für Lactose- (Abb.45) und Granulatum simplex-Tabletten (Abb.46) bei vergleichbaren Maschinen- und Tablettendaten.

Preßdruck: 125 MPa
Tablettengewicht: 600 mg
Schmiermittel: 0,5 % Magnesiumstearat
Geschwindigkeit: 30 Tabl./min
Kraft: Oberstempel: 500 N/Skt.
Unterstempel: 50 N/Skt.

4.6 Einfluß der Tablettiergeschwindigkeit auf die Meßgrößen zur Bestimmung der Schmierfähigkeit

Der Einfluß der Tablettiergeschwindigkeit auf die Kraftmessungen während der Tablettierung sowie auf die Komprimateigenschaften war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Merkwürdigerweise widersprechen sich die dabei gefundenen Ergebnisse.

So fanden Bogs und Moldenhauer (98) keine Differenzen in den Flächen der Kraft-Weg-Kurven bei variierenden Geschwindigkeiten von 3-30 Tabl./min, während de Blaey und Amidon sowohl eine Zunahme der plastischen als auch der elastischen Tablettierarbeit feststellten, wenn die Geschwindigkeit von 15 auf 35 Tabl./min erhöht wurde (173).

Ebenso beobachteten Fell und Newton (183) eine Beeinflussung der Tablettendichte durch wechselnde Geschwindigkeiten. Auf Kraft-Weg-Diagramme bezogen deuten ihre Ergebnisse auf einen größeren elastischen Arbeitsanteil bei höheren Geschwindigkeiten hin.

Ebenfalls widersprüchlich sind die Aussagen über die Abhängigkeit der Tablettenfestigkeit von der Geschwindigkeit. Weder Shotton und Ganderton (125), Hanus und King (160) noch Chalabala und Maly (69) konnten gesicherte Zusammenhänge erkennen, oder sie fanden keine Unterschiede in der Komprimatfestigkeit über einen weiten Geschwindigkeitsbereich.

Demgegenüber legten andere Autoren einleuchtend dar, daß die Tablettenbildung und damit die Tablettenfestigkeit geschwindigkeitsabhängig ist (184,185). Hüttenrauch benutzte die Druckverweilzeit im Bereich des unteren Totpunktes des Oberstempels, um die Ordnung der Bildungsgeschwindigkeit von Komprimaten, ausgedrückt als Druckfestigkeit, darzustellen. Bei dem untersuchten Cellulose-Pulver war die Druckverweilzeit linear mit dem Quadrat der Druckfestigkeit (Erweka-Bruchfestigkeitstester) verknüpft. Damit korreliert die altbekannte empirische Feststellung, daß eine langsamere Tablettierung zu festeren Komprimaten führt (42).

Untersuchungen der Geschwindigkeitsabhängigkeit der Rest- und Ausstoßkraft stammen wiederum von Führer und Mitarbeitern (4). Sie fanden stark erhöhte Ausstoß-

kräfte gegenüber geringfügig erhöhten Restkräften beim Übergang von 10 Tabletten auf 40 Tabl./min. Fuchs et al. bestimmten die Erhöhung der Ausstoßkräfte quantitativ und erhielten Werte von 4,5 - 18 $kp \cdot cm^{-2}$ (Ausstoßkraft bezogen auf die Tablettenstegfläche) für Geschwindigkeiten von 25 55 Tabl./min (121).

Obwohl die Messungen in der vorliegenden Untersuchung aus schon erörterten Gründen bei einer Geschwindigkeit von 30 Tabl./min durchgeführt wurden, schien doch die Geschwindigkeitsabhängigkeit der Meßwerte von Interesse zu sein; dies insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, daß aus meßtechnischen Erwägungen zahlreiche Arbeitskreise mit extrem langsam laufenden Maschinen tablettieren (siehe Kap.4) und die Frage der Übertragbarkeit der Meßwerte auf normale Tablettiergeschwindigkeiten ungeklärt ist.

Mit der verwendeten Fette Exakta I-Exzenter-Maschine war nur im Geschwindigkeitsbereich von 25-75 Tabl./min zu messen. Die im folgenden diskutierten Meßwerte von 1 Tabl./min wurden auf der Korsch EK II-Presse erhalten*), die Hillmann und Fuchs dazu verwendeten, die "Kompressionscharakteristik" von Preßmassen zu bestimmen (186). Selbstverständlich wurden bei den vergleichenden Messungen Stempeldimensionen, Füll- und Eintauchtiefe sowie Preßkraft und Tablettengewicht konstant gehalten.
Abbildung 47 gibt einen Überblick über die Abhängigkeit von Rest- und Ausstoßkraft von der Tablettiergeschwindigkeit. Neben den bereits konstatierten Unterschieden zwischen Granulatum simplex und Lactose fällt auf, daß die Restkraft erheblich weniger von der Geschwindigkeit beeinflußt wird als die Ausstoßkraft, und zwar bezüglich der Restkraft umgekehrt als es von Führer et al. (4) festgestellt wurde. Hier verringert sich die Restkraft mit steigender Geschwindigkeit, was allerdings im Einklang mit der Theorie der Tablettenbildung steht. Shotton und Obiorah (149) sowie Carless und Leigh (148) beobachteten hohe radiale Matrizenwandkräfte bei gut tablettierbaren Substanzen. Die gute Tablettierbarkeit und damit die hohen Matrizenwandkräfte sind einerseits abhängig von der Preßmasse selbst (Granulatum simplex gegenüber Lactose), andererseits von der Preßgeschwindigkeit, denn der seitliche Substanz- und Kraftfluß ist bei langen Druckhaltezeiten um UT (langsame Geschwindigkeit !) ausgeprägter.

---

*) Die Messungen wurden im Department Galenik der Schering AG., Berlin, durchgeführt.

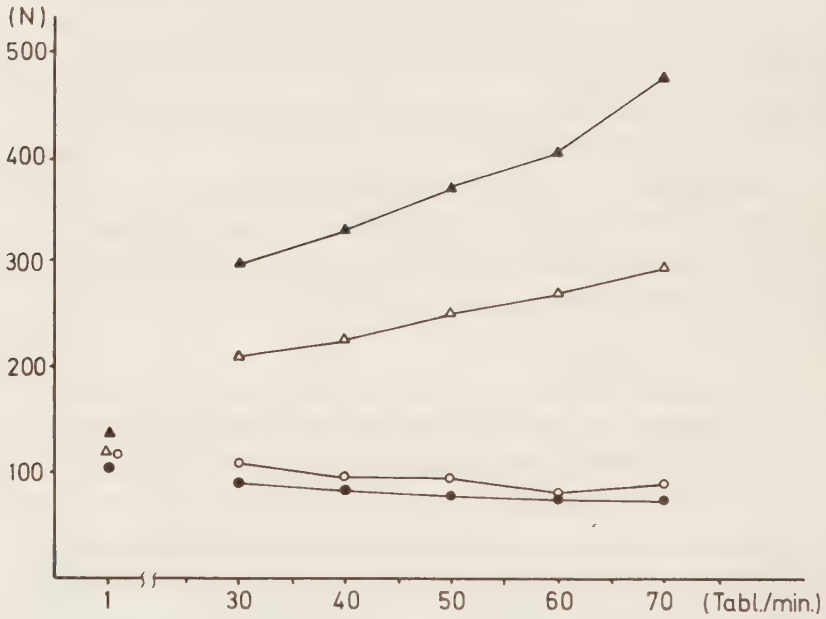


Abb.47: Rest- (o ●) und Ausstoßkräfte (△ ▲) in Abhängigkeit von der Tablettiergeschwindigkeit für Lactose (●▲) und Granulatum simplex (o △). Stempel: 10 mm, biplan ; Tablettengewicht: 600 mg ; Preßkraft: 9800 N ; Preßdruck: 125 MPa ; 0,5 % Magnesiumstearat.

Da die Restkräfte im Zusammenhang mit den Matrizenkräften stehen (siehe 4.1.5), ist die Abnahme der Restkräfte bei höheren Tablettiergeschwindigkeiten durchaus einleuchtend. Die entgegengesetzten Resultate von Führer und Mitarbeitern könnten vielleicht dadurch erklärt werden, daß bei hohen Geschwindigkeiten infolge stärkerer Bewegung des Füllschuhs die Matrizenfüllung verbessert wird. Daraus resultieren höhere Tablettengewichte und erheblich höhere Preßkräfte, die wieder zu höheren Restkräften führen und den Geschwindigkeitseffekt überlagern.
Die erheblich erhöhten Ausstoßkräfte in Abbildung 47 bei hoher Geschwindigkeit hängen allerdings nicht mit der Tablettenbildung zusammen. Hier ist vielmehr die

Geschwindigkeit der Ausstoßgabel im Moment des Anschlags am Unterstempelhalter maßgebend. Außerdem bedingt die Form der Steuerkurve für die Ausstoßgabel eine fortlaufende Beschleunigung von ihrem unteren Anschlag ausgehend (Abb.22). Zu der Tablettiergeschwindigkeit kommt hier also noch eine Geschwindigkeitskomponente , die abhängig ist von der am Unterstempel eingestellten Fülltiefe. Je größer die eingestellte Fülltiefe an der Tablettenmaschine ist, desto eher und mit desto geringerer Geschwindigkeit wird der Unterstempelhalter im Moment des Ausstoßens beschleunigt Im Extremfall - bei maximaler Fülltiefe - liegt der Ring H in Abbildung 22 schon während der Kompression auf der Ausstoßgabel C . Die Beschleunigung des Unterstempelhalters erfolgt dann - gemäß der Steuerkurve - erheblich sanfter als bei mittleren Fülltiefen. Der daraus resultierende Einfluß auf die Ausstoßkraft kann Abbildung 48 entnommen werden. Der scharfe, den Ausstoßvorgang einleitende Impuls fehlt, die Ausstoßkraft erreicht erst während des Ausstoßens ihr Maximum, das außerdem niedriger liegt als bei kleineren Fülltiefen. Dies ist umso erstaunlicher, als bei größeren Fülltiefen dickere Tabletten entstehen, die Kontaktfläche und damit die Reibung mit der Matrizenwand also größer sein müßte.

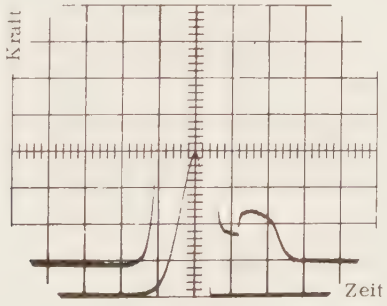


Abb.48: Kraftverlauf am Unterstempel bei maximaler Fülltiefe. Bedeutsam ist die Veränderung der Ausstoßkraft-Kurve verglichen z.B. mit Abbildung 46 . Geschwindigkeit: 30 Tabl./min .

Durchaus sinnvolle Angaben der Ausstoßkraft bezogen auf die Tablettenstegfläche, wie sie z.B. von Bogs und Moldenhauer (97) zur Bestimmung der Reibung *) vorgeschlagen wurden, geben immer noch ein falsches Bild, wenn die Geschwindigkeitskomponente oder besser die Beschleunigung des Unterstempelhalters unberücksichtigt bleibt. Es erscheint aber wenig aussichtsreich, für diesen Zweck allgemeingültige Gleichungen vorzuschlagen, da sich konstruktionsbedingt die verschiedenen Tablettenmaschinen in der Ausstoßgeschwindigkeit unterscheiden.
Aus dieser Sicht wäre also die Restkraft das günstigere Kriterium, wie es auch von Hanssen et al. (5) vorgeschlagen wurde, denn die Restkraft ist weit weniger geschwindigkeits- und maschinenabhängig.
Demgegenüber bietet aber die Ausstoßkraft - unabhängig von ihrer tatsächlichen Größe - Informationen, die der Restkraft nicht zu entnehmen sind. So läßt Abbildung 49 einen erheblich behinderten Ausstoßvorgang erkennen.

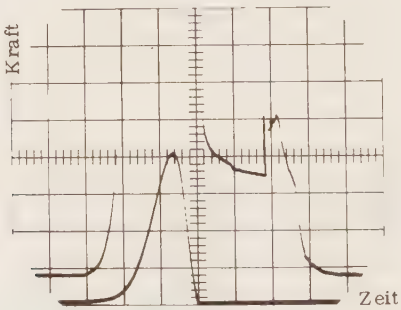


Abb.49: Behinderter Ausstoßvorgang (Erläuterungen im Text).

Die Tablette löst sich nicht sofort von der Matrizenwand, die Ausstoßkraft steigt nach dem Anschlag der Auswurfgabel sogar noch geringfügig an und das Ausschieben der Tablette erfolgt nicht gleichmäßig, erkennbar an dem stufenförmigen Kraftabfall. Die absolute Höhe der Ausstoßkraft ist geringer als z.B. die in Abbildung 45

*) $\text{Reibung} = \frac{\text{Ausstoßkraft}}{\pi \cdot \text{Tablettendurchmesser} \cdot \text{Steghöhe}} \quad [\,\text{kp} \cdot \text{cm}^{-2}\,]$

dargestellte, trotzdem ist in diesem Fall das Schmiermittel ungeeignet oder die Konzentration zu niedrig. Im weiteren Verlauf des Tablettierversuchs kam es dann zu massiven Störungen, hervorgerufen durch Preßmassenreste an den Werkzeugen.
Derartige Beobachtungen, die Störungen allein an der Form der Ausstoßkraft-Kurve erkennen ließen, waren nur mit dem piezoelektrischen Kraftaufnehmer, nicht aber mit der DMS-Instrumentierung zu erhalten, weil deren Signalgüte und Grenzfrequenz dazu nicht ausreichte.

Die im Kapitel 4.5 aufgeworfene Frage, ob Rest- oder Ausstoßkräfte zur Schmiermittelüberprüfung oder -optimierung geeigneter sind, läßt sich aus dem Vorhergehenden leicht beantworten:
Die Restkraft ist geeignet, z.B. die Effektivität verschiedener Schmiermittel zu vergleichen, zumal sie relativ gering von der Geschwindigkeit abhängig ist. Ob aber für eine bestimmte Formulierung das verwendete Schmiermittel günstig und die eingesetzte Konzentration richtig ist, läßt sich besser aus der Ausstoßkraft ableiten. In besonderem Maß ist dies aus der Form der Ausstoßkraft-Kurve möglich, wenn mit Hilfe ausreichend empfindlicher Kraftmeßeinrichtungen - wie piezoelektrischer Aufnehmer - ein gleichmäßiger oder behinderter Verlauf des Ausstoßes bestimmt werden kann.

Sollen mit der Ausstoßkraft vergleichende Untersuchungen vorgenommen werden, müssen Maschinendaten, wie Fülltiefe, Preßkraft, Tablettengewicht und Tablettiergeschwindigkeit, absolut konstant gehalten werden. Für die Differenzierung von z.B. Magnesiumstearaten bedeutet das, daß direkte Vergleiche im wesentlichen nur an einer Preßmasse möglich sind und die Magnesiumstearat-Konzentrationen nur in engen Grenzen (0,2 - 1 %) variiert werden können. Steckt man diese Grenzen weiter, z.B. von 0,1 - 5 %, verändern sich die Schüttvolumina der Preßmassen derartig, daß durch die veränderten Fülltiefeneinstellungen die Ausstoßkräfte variieren, ohne daß Unterschiede in der Schmierfähigkeit der Magnesiumstearate vorliegen müssen. Für extrem langsame Messungen wiederum spielen diese Einflüsse eine untergeordnete Rolle. Ob sich daraus aber eine Berechtigung für derartige Untersuchungen ableiten läßt, erscheint zumindest zweifelhaft. Bei einer Geschwindigkeit von 1 Tabl./min ließ sich z.B. Lactose mit

0,2 % Magnesiumstearat noch einwandfrei tablettieren, was bei 30 Tabl./min nicht mehr möglich war.

Die Abhängigkeit der Tablettierarbeit und der Tablettenbiegefestigkeit von der Maschinengeschwindigkeit ist Abbildung 50 zu entnehmen.

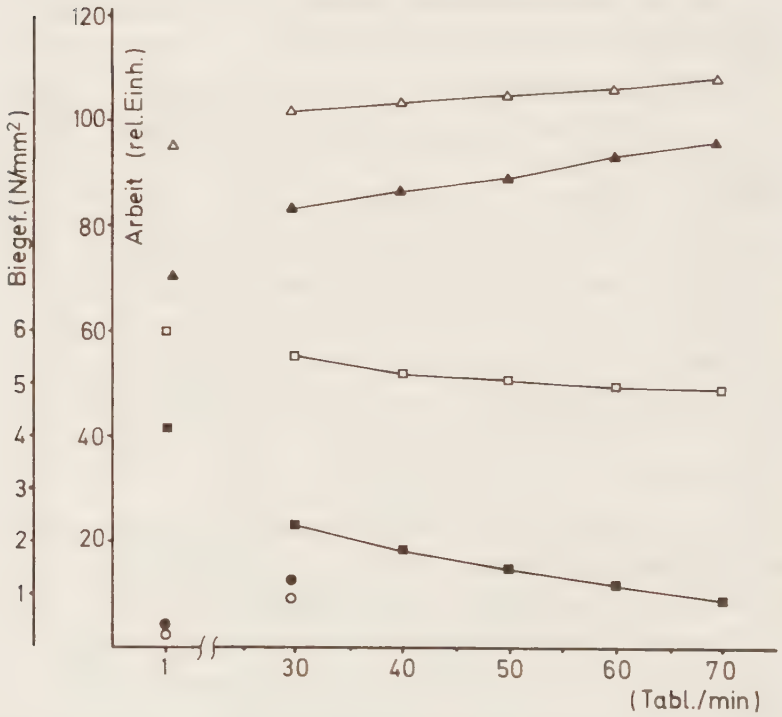


Abb.50: Tablettierarbeit [gesamte mechanische Tablettierarbeit (△▲), elastische Arbeit (○ ●)] und Biegefestigkeit (□ ■) für Lactose- (▲ ■ ●) und Granulatum simplex- (△ □ ○) Tabletten in Abhängigkeit von der Tablettiergeschwindigkeit. Daten wie in Abbildung 47.

Die gesamte mechanische Tablettierarbeit wie auch insbesondere die elastische Rückdehnungsarbeit nimmt mit steigender Geschwindigkeit zu. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Bogs und Moldenhauer (98), aber im Ein-

klang mit den Untersuchungen von Parmentier (153) und denen von de Blaey und Amidon (173). Die elastische Rückdehnungsarbeit konnte aus meßtechnischen Gründen (siehe 4.3.6) nur bei Geschwindigkeiten bis zu 30 Tabl./min bestimmt werden. Sie scheint aber proportional stärker zuzunehmen als die Gesamtarbeit. Die plastische Tablettierarbeit (gesamte Arbeit abzüglich der elastischen Rückdehnungsarbeit) wäre demzufolge bei hohen Geschwindigkeiten rückläufig. Orientierende Untersuchungen der elastischen Rückdehnungsarbeit bei höheren Geschwindigkeiten als 30 Tabl./min mit Hilfe der Methode der zweiten Kompression auf eine Tablette (siehe 4.3.6), unterstützen diese Vermutung. Die bei höheren Geschwindigkeiten abnehmende Biegefestigkeit hätte dann auch eine energetische Begründung, weil weniger plastische Tablettierarbeit in dem Preßling verbleibt. Einleuchtend ist auch, daß die Biegefestigkeit stärker abnimmt als die plastische Tablettierarbeit. Bei höheren Tablettiergeschwindigkeiten wird ein größerer Teil der Tablettierarbeit infolge erhöhter Reibung in Wärme umgewandelt. Dies äußert sich dann in einer Temperaturerhöhung des Preßlings.

Derartige Temperaturerhöhungen bei steigenden Geschwindigkeiten wurden u.a. von Hüttenrauch (184) sowie Hanus und King (160) bestimmt.
Aus Abbildung 50 kann ebenfalls entnommen werden, daß die geschwindigkeitsbedingten Änderungen preßmassenabhängig sind, was ja auch theoretisch zu erwarten ist. Versuche, die Ergebnisse von langsamen auf praxisnahe Kompressionsgeschwindigkeiten hochzurechnen, müssen daher auch bezüglich der Tablettierarbeit und der Tablettenfestigkeit scheitern. Aus diesem Grunde wurden die Messungen von uns nur bei 30 Tabl./min durchgeführt, im Gegensatz z.B. zu Höfer und Gstirner, die die elastische Verformung von Acetylsalicylsäure-Tabletten bei 1,2 Tabl./min untersuchten (195,196).

4.7 Einfluß des Mischens von Preßmasse und Magnesiumstearat auf die Meßgrößen zur Bestimmung der Schmierfähigkeit

Magnesiumstearat setzt die Komprimatfestigkeit durch Behinderung der interpartikulären Bindungskräfte herab. Shotton und Lewis (188), Hanssen et al.(5), Müller (3) sowie Strickland und Mitarbeiter (58) berichteten neben zahlreichen

anderen Arbeitskreisen darüber. Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, Magnesiumstearat wegen dieser unerwünschten Eigenschaft durch andere Stoffe zu substituieren. Merz (189,190) propagierte als Ersatz Siliconöl oder eine Siliconöl-Emulsion, Lindberg (82) Natrium-stearyl-fumarat, Salpekar und Augsburger (141) Magnesium-lauryl-sulfat, Alpar et al.(123) sowie La Manna und Shotton (80) Polytetrafluoroethylen, um nur einige Beispiele zu nennen. In der Praxis hat sich aber immer wieder Magnesiumstearat durchgesetzt. In der vorliegenden Untersuchung sollte die Komprimatfestigkeit - neben Kraftmessungen - zur Differenzierung der eingesetzten Magnesiumstearate verwendet werden. Diese Größe hängt außer von der Art des Schmiermittels auch von Mischungsparametern ab.

Neben Arbeiten von z.B. Ganderton (191), der die Wasseraufnahmefähigkeit *) von Tabletten in Abhängigkeit vom Magnesiumstearat-Zusatz und Mischparametern untersuchte, beschäftigten sich in letzter Zeit Lerk und Mitarbeiter eingehend mit dem Einfluß des Mischens von Magnesiumstearat und Preßmassen auf die Tablettenfestigkeit (156-159). Sie arbeiteten mit einem Turbula-Mischer und mit Mischzeiten von 1 min bis zu maximal 200 min . Die Herabsetzung der Druckfestigkeit mit fortschreitender Mischungsdauer war bei einigen Formulierungen (z.B. bei Amylose oder STA-Rx 1500) so erheblich, daß nach 5-10 min Mischzeit die Komprimathärte praktisch nicht mehr bestimmbar war. Aus den Untersuchungen geht aber auch hervor, daß z.B. Lactose EFK-Tabletten (extra fein kristallin) keiner Veränderung durch eine Mischdauer von 2-60 min unterlagen.

Die Wahl der von uns eingesetzten Preßmassen wurde zunächst nicht unter dem Gesichtspunkt der Beeinflußbarkeit der Meßparameter durch den Mischvorgang getroffen. Anfängliche Übersichtsversuche ließen erkennen, daß die Mischgüte nach ca. 3 min im Turbula-Mischer bei 35 U/min (1 Liter-Gefäß; Füllung: 400 g) ausreichend war **). Die Mischzeit wurde dann für alle Versuche auf 5 min festgelegt.

---

*) Die Wasseraufnahmefähigkeit ist bei Tabletten mit Magnesiumstearat-Zusatz mit der Tablettenfestigkeit verknüpft wegen der stark hydrophobierenden Eigenschaften dieses Hilfsstoffes.

**) Tawashi (192) sowie Alpar et al. (129) verwendeten Mischzeiten von 45 bzw. 60 min im Turbula-Mischer !

Angeregt durch die im Verlauf dieser Untersuchungen veröffentlichten Ergebnisse von Lerk et al. wurde der Einfluß der Mischzeiten auf die gewählten Meßgrößen genauer untersucht, und zwar mit den verschiedensten Magnesiumstearaten und Einsatzkonzentrationen (0,2 - 1 %). Die Ergebnisse eines Versuchs sind - repräsentativ für die gesamte Versuchsreihe - den Abbildungen 51 und 52 zu entnehmen.

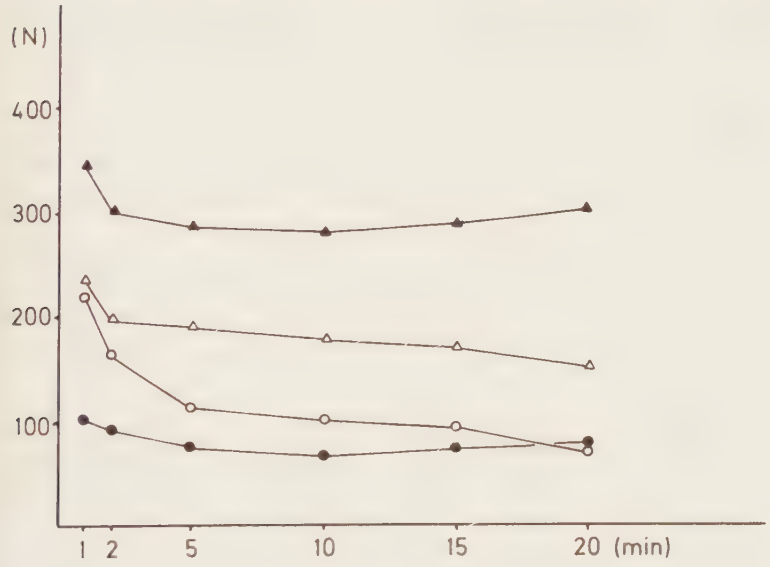


Abb. 51: Rest- (o) und Ausstoßkräfte (△) in Abhängigkeit von der Mischzeit für Lactose (● ▲) - und Granulatum simplex-Tabletten (o △). 0,5 % Magnesiumstearat.

Wie nach den Ergebnissen von Lerk et al. zu erwarten war, ist der Einfluß der Mischdauer auf die Lactose-Tabletten klein und ab 2-5 min praktisch zu vernachlässigen.

Granulatum simplex zeigte sich etwas empfindlicher, aber die Veränderungen in den Meßgrößen sind bei einer Mischdauer > 5 min nicht mehr so erheblich wie bei 1-5 min. Die Richtigkeit der ursprünglich mehr empirisch gewählten Mischzeit wurde nachträglich durch diese Resultate bestätigt.

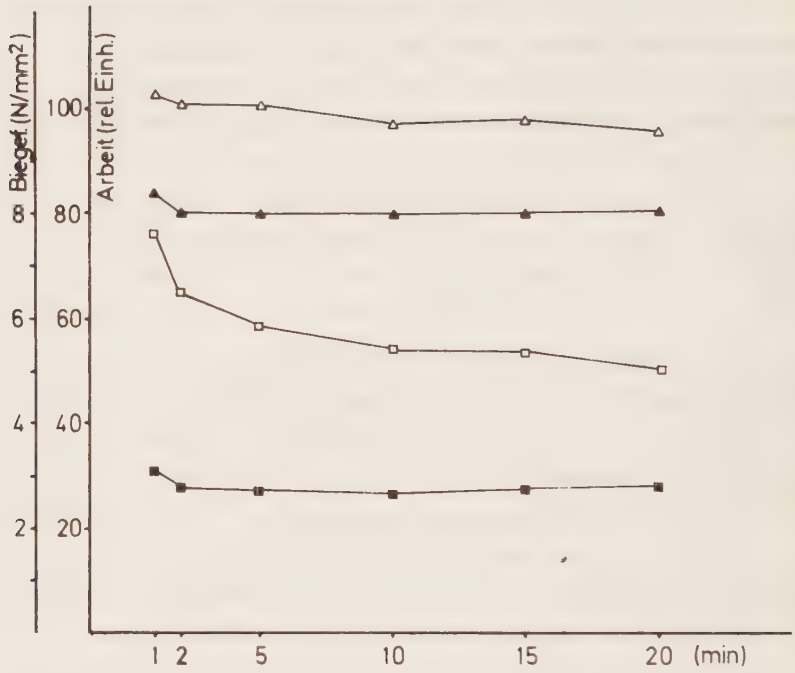


Abb. 52: Tablettierarbeit (△) und Biegefestigkeit (□) in Abhängigkeit von der Mischzeit für Lactose (▲ ■)- und Granulatum simplex-Tabletten (△ □). 0,5 % Magnesiumstearat.

Der geringe Einfluß der Mischdauer bei Lactose und lactosehaltigen Granulaten kann theoretisch recht einfach erklärt werden: Lactose ist ein sehr sprödes Material, das unter Krafteinwirkung eher dazu neigt zu brechen, als sich plastisch zu verformen. Dadurch werden neue Oberflächen geschaffen, die nicht von Magnesiumstearat belegt sind und daher feste Bindungen mit den angrenzenden Flächen eingehen können.

Interessant ist ferner, daß Rest- und Ausstoßkraft sowie die Biegefestigkeit der Lactose-Tabletten - im Gegensatz zu Granulatum simplex-Tabletten - mit zunehmender Mischzeit wieder anzusteigen scheinen. Möglicherweise wird hier durch die scharfkantigen Lactose-Kristalle ein bestehender Magnesiumstearat-Film auf den Partikeln mit fortlaufender Mischzeit teilweise wieder zerstört.

5 Untersuchungen des Schmierverhaltens der selbsthergestellten Magnesiumstearate

Wie im Kapitel 4 dargelegt, wurden aus den verschiedenen Möglichkeiten, die Schmiereigenschaften von Hilfsstoffen bei der Tablettierung zu bestimmen, als Meßgrößen ausgewählt: R-Wert, Rest- und Ausstoßkraft, mechanische Tablettierarbeit sowie die Biegefestigkeit der hergestellten Tabletten.
Folgende Parameter wurden bei den Untersuchungen konstant gehalten (nähere Daten im Angang): Maschinengeschwindigkeit, Preßkraft, Werkzeugdimensionen und Tablettengewicht. In Abhängigkeit der eingesetzten Preßmassen mußten die Maschinendaten Fülltiefe und Eintauchtiefe verändert werden; diese Daten wurden jedoch für jeweils eine Preßmasse nur in sehr engen Grenzen variiert, so daß dort ihr in 4.6 beschriebener Einfluß auf die Meßgrößen vernachlässigbar war. Aus den unterschiedlichen Maschinendaten ergibt sich, daß die Schmiereigenschaften an Lactose und Granulatum simplex nicht direkt vergleichbar sind. Besonders die Ausstoßkräfte an Granulatum simplex liegen verglichen mit Lactose zu niedrig, weil aus der niedrigen scheinbaren Dichte von Granulatum simplex eine entsprechend große Fülltiefe resultiert. Daraus ergibt sich eine tiefe Lage des Preßlings in der Matrize und eine geringe Geschwindigkeit der Auswurfgabel im Moment des Ausstoßes. Der diskutierte Geschwindigkeitseinfluß der Ausstoßkraft ist daher bei Granulatum simplex kleiner als bei den Lactose-Tabletten.
Neben dem Tablettengewicht als wichtigsten konstant zu haltenden Parameter ist es den Erfordernissen der Praxis angepaßt, auch die Größe der Preßkraft konstant zu halten.
Stamm und Mathis (133) sowie Munden et al.(124) hielten, um die Schmiereigenschaften verschiedener Stoffe zu vergleichen, die Tablettenfestigkeit konstant. Dafür mußten aber jeweils äußerst verschiedene Preßkräfte angewendet werden. Ob die so erhaltenen Ausstoßkräfte die Schmierfähigkeit der Hilfsstoffe widerspiegeln, erscheint höchst zweifelhaft, weil sie in hohem Maße gerade von der Preßkraft abhängen (siehe Kap. 6). Praxisfremd ist es auch, nur die Fülltiefe und die Eintauchtiefe konstant zu halten. Merkwürdigerweise wurde diese Methode von einigen Arbeitskreisen angewendet, wie von Juslin und Krogerus (102-105), Kaplan und Wolff (197), Delacourte-Thibaut et al. (193,194) sowie von Stamm und Mathis (133,163).

Durch Konzentrationsänderung oder Verwendung anderer Schmiermittel wurden die scheinbaren Dichten der Preßmasse geringfügig beeinflußt. Bei einer Verringerung der scheinbaren Dichte von z.B. 5 % sinkt die Preßkraft nach eigenen Untersuchungen um etwa 16-20 % und ebenso die davon abhängige Ausstoßkraft. Der verfälschende Einfluß, der sich daraus auf die Ausstoßkraft ergibt, ist wesentlich größer als der, der durch die geringfügige Nachregelung von Fülltiefe und Eintauchtiefe entsteht. Er liegt in der Größenordnung von 1-2 % bei Tablettiergeschwindigkeiten von 30 Tabl./min und ist ganz zu vernachlässigen, wenn bei extrem langsamen Geschwindigkeiten gemessen wird (siehe 4.6).

Völlig uninterpretierbar werden die Meßergebnisse, wenn bei konstant gehaltener Füll- und Eichtauchtiefe auch noch verschiedene Preßmassen verwendet werden, wie z.B. von Delacourte-Thibaut bei der Charakterisierung verschiedener Formulierungen mittels Kraft-Weg-Kurven (193).

Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgehend mit einer Preßkraft von 9800 N (1000 kp) entsprechend einem Preßdruck von 125 MPa vorgenommen. Dabei traten allerdings auch geringfügige Abweichungen der Preßkraft infolge wechselnder Füllmengen von Preßung zu Preßung auf. Für Lactose-Tabletten betrugen die Abweichungen maximal 5 %, für Tabletten aus Granulatum simplex maximal 10 %. Diesen Differenzen stehen Standardabweichungen von 0,4 bzw. 0,9 % beim Tablettengewicht gegenüber. Diese vergleichsweise geringen Abweichungen waren bei Granulatum simplex nur dadurch erreichbar, daß aus dem Gesamtgranulat die Fraktion 0,3 - 1 mm zum Einsatz kam. Für beide Preßmassen konnten in einem Preßkraftbereich von 5000 - 15000 N (Preßdruckbereich von 65-190 MPa) lineare Abhängigkeiten der Restkraft, Ausstoßkraft, Tablettierarbeit sowie Biegefestigkeit von der aufgewendeten Preßkraft nachgewiesen werden. Es war daher berechtigt, die Meßgrößen jeweils auf eine Preßkraft von 9800 N zu korrigieren. Lineare Abhängigkeiten von Preßkraft und Ausstoßkraft konnten auch von Seth und Münzel (62), Lewis und Shotton (115), Shotton und Rees (198) sowie Chalabala und Maly (69) festgestellt werden, teilweise an Lactose, teilweise an anderen Preßmassen. Derartige lineare Zusammenhänge von Preßkraft und Tablettierarbeit fanden Fell und Newton (199),

während Bolhuis und Lerk (154) dies bezüglich der elastischen Rückdehnungsarbeit an Lactose konstatierten. Letztere - wie auch einige andere Autoren (125, 183, 200, 201) - bermerkten auch lineare Zusammenhänge von Preßkraft und Tablettenfestigkeit.

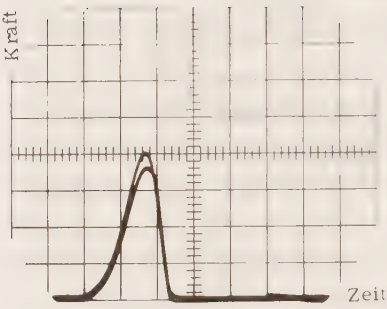
Bei den folgenden Untersuchungen lagen die Konzentrationen der eingesetzten Magnesiumstearate in der Regel zwischen 0,2 und 1 %. Die Unterschiede in den Meßergebnissen wären zwar größer ausgefallen, wenn man kleinere Konzentrationen eingesetzt hätte. Wie in 4.3.5 beschrieben, hätte das aber zu einer Reibung zwischen den Werkzeugen selbst und zu nicht akzeptierbaren Oberflächenveränderungen der Matrize geführt. Die Veränderung der Meßgrößen wäre dann nicht nur in der Schmierfähigkeit der Magnesiumstearate begründet. Selbstverständlich war auch die prozentuale Einsatzkonzentration der Schmiermittel wie es den Gepflogenheiten der Praxis entspricht. Merkwürdigerweise wurden dagegen von Juslin und Krogerus (102-105) Konzentrationen von 0,01 mol/kg Preßmasse für den Vergleich zahlreicher Schmiermittel verwendet.

Da in den folgenden Untersuchungen der Stempeldurchmesser stets 10 mm betrug und die Tablettenhöhe nur in praktisch zu vernachlässigenden Grenzen variierte, wurde darauf verzichtet, Preßkräfte in Preßdrücke oder Ausstoßkräfte auf die Stegfläche umzurechnen.

5.1 Ergebnisse der Untersuchungen des Schmierverhaltens der selbsthergestellten Magnesiumstearate

5.1.1 Ergebnisse aus der R-Wert-Bestimmung

Der R-Wert erwies sich als ungeeignet zur exakten Differenzierung der Schmiereigenschaften. Zwar zeigten sich Unterschiede im R-Wert zwischen Granulatum simplex und Lactose; für Lactose lag der R-Wert stets etwas höher. Auch bei Verwendung anderer Schmiermittel als Magnesiumstearat konnten zum Teil erhebliche Differenzen im R-Wert festgestellt werden. Die Abbildungen 53 und 54 verdeutlichen dies.



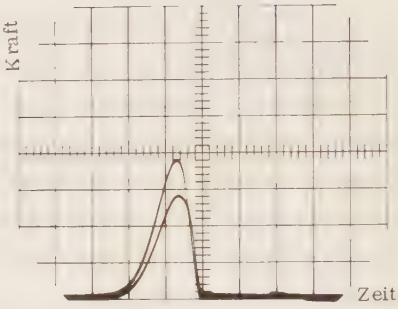


Abb.53:
Lactose + 1 % Mg-stearat.
R-Wert = 0,9

Abb.54:
Lactose + 2 % Crodesta F 160
(Saccharose-Fettsäureester).
R-Wert = 0,74

Ober- und Unterstempelkraftverlauf zur Darstellung des R-Wertes.

Die untersuchten Magnesiumstearate hingegen unterschieden sich in ihrem R-Wert so geringfügig, daß die Differenzen auch innerhalb der Fehlerbreite der Meßmethodik lagen und keinesfalls zur Charakterisierung herangezogen werden konnten. Der R-Wert erwies sich zudem als praktisch unabhängig von der aufgewendeten Preßkraft, was auch von Bolhuis und Lerk gefunden wurde (154,155). Auch ein hoher (guter) R-Wert sagt nichts darüber aus,ob es zu Tablettierschwierigkeiten aufgrund schlechter Schmiermittel kommt. Die drei in 6.1 untersuchten Formulierungen hatten alle einen R-Wert um 0,85 , unterschieden sich aber in ihrer Matrizenwandreibung erheblich.
Der auch von anderen Autoren (siehe 4.1.3) kritisierte R-Wert sollte daher mehr zur Preßmassencharakterisierung als zum Schmiermittelvergleich oder zur Schmiermitteloptimierung herangezogen werden.

5.1.2 Ergebnisse aus den Rest- und Ausstoßkraft-Messungen

In Abbildung 55 sind die gemessenen Rest- und Ausstoßkräfte der Magnesiumstearat-Plättchen aus Tabelle 7 dargestellt. Die Werte wurden über die logarithmische Korngröße d´ der Magnesiumstearate aufgetragen, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten. Ebenfalls aufgeführt sind die Rest- und Ausstoßkräfte der Magnesiumpalmitat-Plättchen Nr. 40 (Tab.7) bei 16 µm.

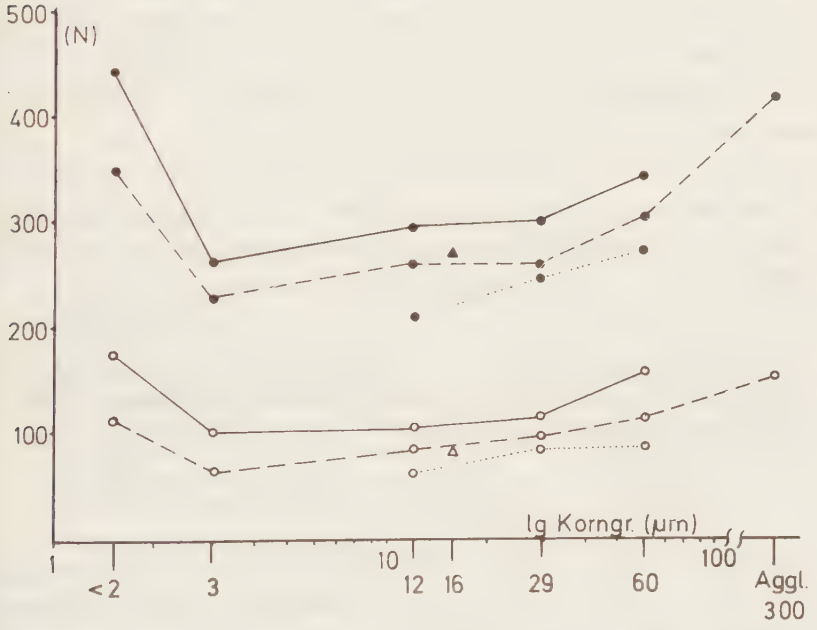


Abb. 55: Rest (o) - und Ausstoßkräfte (•) der selbsthergestellten Magnesiumstearat-Plättchen in Abhängigkeit vom Wassergehalt und der Korngröße d´.
Kristallwassergehalt: ..... ca. 2 Mol, ------ ca. 1 Mol,
——— < 0,1 Mol;
Preßmasse: Lactose; Mg.-stearat-Konzentration: 0,5 %;
Stempel: 10 mm, biplan; Tablettengewicht: 600 mg;
Geschwindigkeit: 30 Tabl./min.

Deutlich ist in Abbildung 55 der Einfluß des Kristallwassergehaltes zu erkennen. In allen Fällen zeigt ein Magnesiumstearat gleicher Korngröße mit steigendem Wassergehalt eine deutliche Abnahme von Rest- und Ausstoßkräften, ein Zeichen besserer Schmierfähigkeit. Dieses Verhalten wird jedoch überlagert durch den Einfluß der Korngröße. Mit abnehmender Korngröße werden auch die Rest- und Ausstoßkräfte niedriger. Daß aber eine sehr kleine Korngröße zum entgegengesetzten Effekt führt, beweisen die Magnesiumstearate 12 und 13 (< 2 µm). Sie weisen gegenüber den anderen Produkten auch ein wesentlich geringeres Schüttvolumen auf (siehe Tab. 7). Die interpartikulären Kräfte scheinen bei den kleinen Teilchen so groß zu sein, daß die Agglomerate während des Mischens nicht zerstört werden. Die Verteilung der Stearate auf der Preßmassenoberfläche ist dadurch nicht gewährleistet, was zu dem offensichtlich schlechten Schmiermittelverhalten führt.

Ebenso verhalten sich die Magnesiumstearate 14 und 15 (Agglomerate bis 300 µm). Signifikante Unterschiede zwischen 14 und 15 konnten nicht gefunden werden, so daß für beide jeweils nur 1 Meßwert in Abbildung 55 eingezeichnet ist. Das Magnesiumpalmitat Nr. 40 hat trotz hohen Wassergehaltes ein etwas schlechteres Schmierverhalten als ein entsprechendes Stearat. Ob die Schmierwirkung von Metallseifen tatsächlich mit kürzerer Kettenlänge der Fettsäuren abnimmt, ist daraus nicht unbedingt abzuleiten. Orientierende Versuche mit Palmitaten, Arachinaten und Behenaten zeigten, daß die Unterschiede sehr gering sind und nicht immer reproduzierbar waren. Den Einfluß der Kettenlänge der Fettsäurekomponente genau zu untersuchen, soll zukünftigen Arbeiten vorbehalten sein.

Das Rest- und Ausstoßkraft-Verhalten der Magnesiumstearat-Nadeln zeigt Abbildung 56. Prinzipielle Unterschiede zu den Plättchen sind nicht zu erkennen. Es besteht aber die deutliche Tendenz, daß die Nadeln mit großer Korngröße eher ein schlechteres Rest- und Ausstoßkraft-Verhalten zeigen als die Plättchen. Die 5 µm großen Nadeln schmieren dagegen etwas besser als entsprechende Plättchen von 3 µm Korngröße. Das beweist, daß dem Unterschied des Kristallhabitus keine allzu große Bedeutung beigemessen werden darf, zumindest nicht bei den hier untersuchten reinen

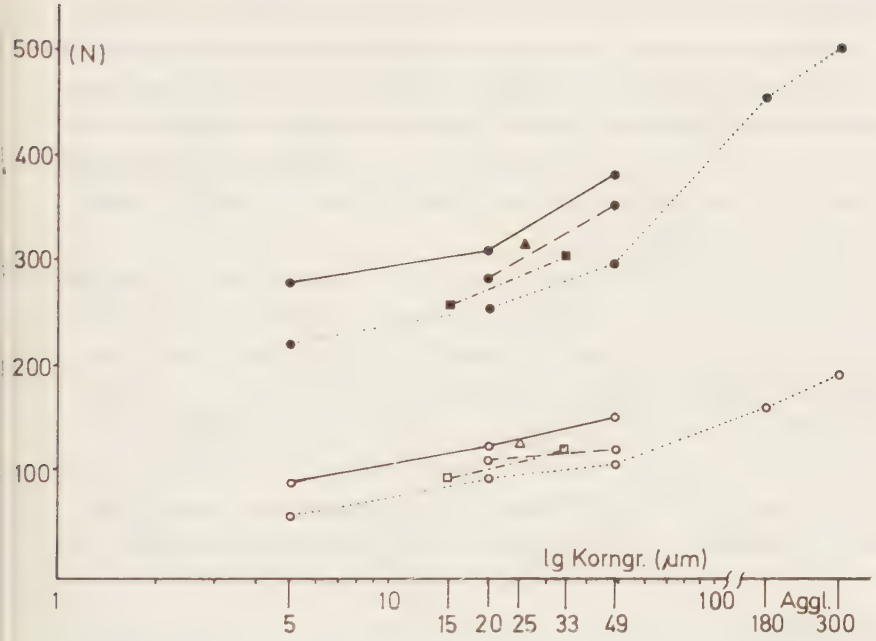


Abb.56: Rest (o)- und Ausstoßkräfte (•) der selbsthergestellten Magnesiumstearat-Nadeln in Abhängigkeit vom Wassergehalt und der Korngröße d´. Mit aufgeführt sind die Werte für die Plättchen/Nadeln-Gemische (Nr. 30,31, Tab.7) (□) und Magnesiumpalmitat (Nr.41) (△) (Daten wie Abb.55).
Kristallwassergehalt: ····· ca. 3 Mol, ----- ca. 1 Mol, ——— < 0,1 Mol;
Mg.-stearat-Konzentration: 0,5 % .

Magnesiumstearaten*). Ebenfalls bestätigte sich die Vermutung nicht, daß das veränderte Schichtgitter bei den Nadeln mit 3 Mol Kristallwasser zu einer Verschlechterung der Schmierwirkung führt (siehe 3.2.6).

*) Etwas anders verhält es sich bei den Magnesiumstearat-Handelssorten. Dort zeigen Produkte mit einem Nadelanteil oft das bessere Schmierverhalten als reine Plättchen. Möglicherweise spielt das unterschiedliche thermodynamische Verhalten hier eine Rolle (siehe 3.2.5.2). Nadeln scheinen höhere Energiebeträge zu benötigen, um das Kristallwasser abzugeben. Dadurch besteht die Möglichkeit, daß sich trotz der hohen Trocknungstemperaturen auch bei Handelssorten noch Kristallwasseranteile finden.

Eindeutig ist aber auch bei den Nadeln, daß die Schmierwirkung in einem Korngrößenbereich von 5-20 µm , wie er bei den meisten Handelspräparaten gefunden wird, im wesentlichen vom Wassergehalt beeinflußt wird. Erst bei Korngrößen > 20 µm (bei den Plättchen > 30 µm) tritt der Korngrößeneffekt gegenüber der prinzipiellen vom Kristallaufbau bedingten Schmierfähigkeit stärker in der Vordergrund, so daß auch dann bei "gut" aufgebauten Magnesiumstearaten mit Tablettierstörungen zu rechnen ist.
Die ebenfalls in Abbildung 56 dargestellten Rest- und Ausstoßkräfte der Plättchen/Nadeln-Gemische Nr. 30 und 31 (15 bzw. 33 µm) liegen zwischen den Werten der Nadeln mit 3 Mol und 1 Mol Wassergehalt und bestätigen das Ergebnis, daß der Kristallhabitus eine untergeordnete Rolle spielt.
Bei der Einsatzkonzentration von 0,5 % Magnesiumstearat an Lactose D 30 war eine einwandfreie Tablettierung (unbehinderter Ausstoß) nur mit den kristallwasserhaltigen Stearaten (1-3 Mol) bis zu einer Korngröße von 50-60 µm möglich. Darüberliegende Teilchengrößen, wie auch alle untersuchten wasserfreien Präparate, ließen Störungen während des Ausstoßvorganges erkennen.

Diese Grenzkonzentration des Magnesiumstearats für eine einwandfreie Tablettierung liegt für das als zweite Preßmasse eingesetzte Granulatum simplex etwa bei 0,2 %, was auch theoretisch zu erklären ist. Einmal sind die scharfkantigen Lactose-Kristalle beim Granulatum simplex von einer Schicht von Polyvinylpyrrolidon überzogen; die Reibungen in der Preßmasse und an den Werkzeugen müssen also schon von daher geringer sein. Auch werden sie durch den Stärkezusatz gemindert. Zum anderen ist die geometrische Oberfläche des Schüttgutes erheblich geringer als bei der kristallinen Lactose (Granulatum simplex $\approx$ 1,2 m^2/100 g , Lactose D 30 $\approx$ 3,5 m^2/100 g, ermittelt aus der Korngrößenanalyse bei angenommener Kugelgestalt). Zur Oberflächenbedeckung reicht also eine wesentlich geringere prozentuale Magnesiumstearat-Konzentration aus. Legt man als geometrische Oberfläche der Magnesiumstearate 6 m^2/g *) zugrunde, so ergibt sich bei einer Einsatzkonzentration von 0,5 % Magnesiumstearat für Lactose eine theoretische Oberflächenbedeckung von 86 % und für Granulatum simplex von 100 %, mit der eine problemlose

*) Mikroskopisch wurde in grober Näherung etwa 5-7 m^2/g für die verschiedenen Stearate ermittelt (unter Vernachlässigung der Höhe der Plättchen und Nadeln).

Tablettierung möglich ist, sofern kristallographisch gut aufgebaute Magnesiumstearate eingesetzt werden. Die Rest- und Ausstoßkraft-Werte für die wichtigsten Magnesiumstearat-Plättchen an Granulatum simplex können der Abbildung 57 entnommen werden; im Gegensatz zu Abbildung 55 und 56 beträgt die Magnesiumstearat-Konzentration hier 0,2 %.

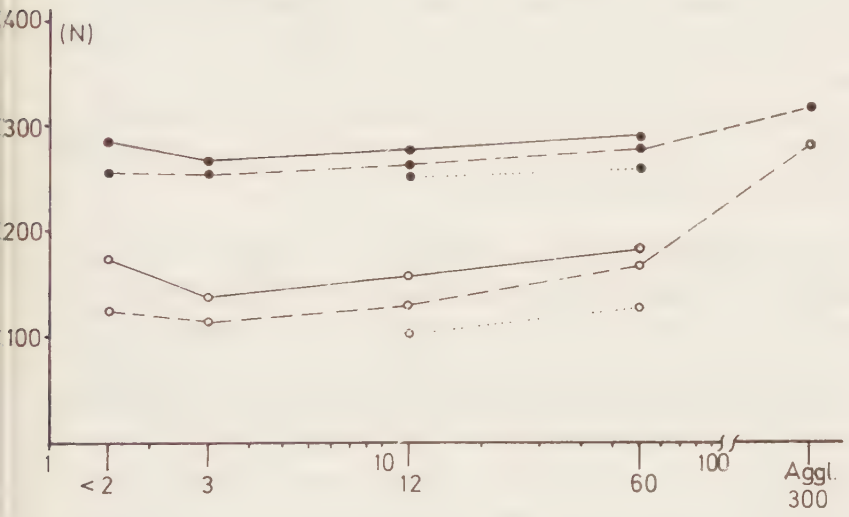


Abb.57: Rest (o)- und Ausstoßkräfte (•) von Magnesiumstearat-Plättchen an Granulatum simplex.
Mg.-stearat-Konzentration: 0,2 % (übrige Daten wie Abb.55).

Die gegenüber Lactose verringerten Ausstoß- und erhöhten Restkräfte wurden schon diskutiert (siehe 4.5). Bemerkenswert ist, daß bei Granulatum simplex der Korngrößeneffekt nicht so deutlich in Erscheinung tritt. Dies ist verständlich, wenn man die Relationen der Korngrößen von Preßmassenpartikeln und Stearat-Kristallen in Betracht zieht. Verglichen mit Granulatum simplex (d´ = 670 µm) sind alle eingesetzten Magnesiumstearate klein, während die Lactose-Kristalle (d´ = 160 µm) doch schon in der Nähe der größten Magnesiumstearate liegen. Die Korngröße der Magnesiumstearate muß also bei Lactose - geht man von der

Filmbildungstheorie auf der Partikeloberfläche aus - einen wesentlich größeren Einfluß haben. Der die Schmierfähigkeit primär bestimmende Kristallaufbau der Magnesiumstearate äußert sich bei Granulatum simplex in noch stärkerem Maße als bei Lactose.

Weiterhin kann der Abbildung 57 entnommen werden, daß die Restkraft bei Granulatum simplex für die Qualität des Schmiermittels den empfindlicheren Parameter darstellt, im Gegensatz zur Lactose, wo eher die Ausstoßkraft beeinflußt wurde. Recht gut tritt dies bei den Agglomerat-bildenden Plättchen (300 µm) in Erscheinung.
Die Magnesiumstearat-Nadeln ergaben an Granulatum simplex die gleichen Unterschiede zu den Plättchen wie an Lactose, so daß auf deren Rest- und Ausstoßkräfte hier nicht näher eingegangen werden muß.

Wie sehr die Korngröße gerade die Schmierfähigkeit von Magnesiumstearat an Lactose bei niedrigen Einsatzkonzentrationen beeinflußt, zeigt ein Vergleich von Abbildung 55 mit Abbildung 58, in der Rest- und Ausstoßkräfte bei einer Magnesiumstearat-Konzentration von 1 % dargestellt sind. Hier ist der Korngrößeneinfluß äußerst gering und die Schmiereigenschaften werden im wesentlichen nur noch vom Kristallaufbau bestimmt.
Daß letztlich der Struktur der Magnesiumstearate zusammen mit dem Kristallwassergehalt die entscheidendere Bedeutung für die Qualität zukommt als der Korngröße, geht eindeutig auch daraus hervor, daß Produkte mit einem hohen Kristallwassergehalt bei einer Konzentration von 0,5 % bessere Rest- und Ausstoßkraftwerte zeigen als kristallwasserfreie bei 1 %.

Diese Erkenntnisse erklären auch, warum Shotton und Lewis (188) keine Beeinflussung der Tablettenfestigkeit von der Magnesiumstearat-Korngröße an den verschiedensten Preßmassen fanden. Sie gingen von einem Magnesiumstearat aus und stellten durch Granulation mit Chloroform Magnesiumstearat-Partikeln von 100-500 µm her. Dieser Korngrößenbereich und besonders die Einsatzkonzentration von 2 % lagen viel zu hoch, um eventuell vorhandene Unterschiede bestimmen zu können. Wahrscheinlich wurden diese Granulate auch bei der von

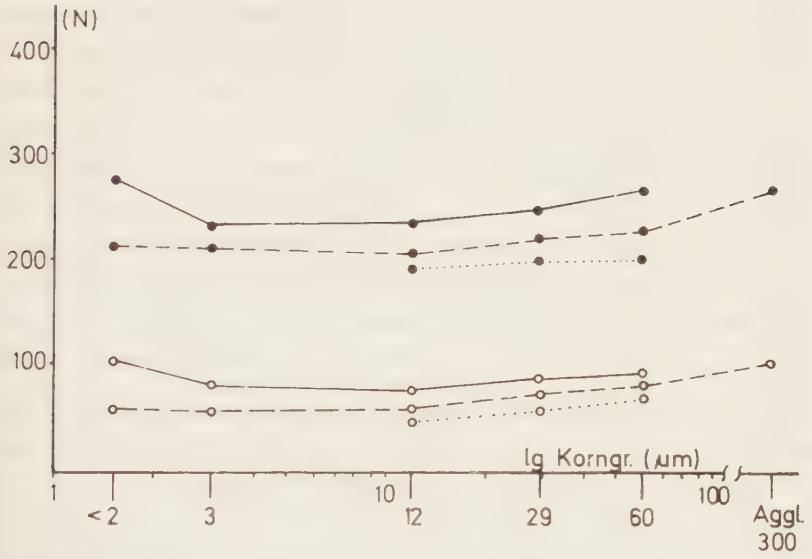


Abb.58: Rest (o)- und Ausstoßkräfte (•) von Magnesiumstearat-Plättchen in Abhängigkeit des Wassergehaltes und der Korngröße. Magnesiumstearat-Konzentration: 1 % ; Preßmasse: Lactose (Daten wie in Abb.55).

ihnen gewählten Mischzeit von 10 min teilweise wieder zerstört. Daß die Tablettenfestigkeit von der Korngröße - bei praxisnahen Einsatzkonzentrationen - beeinflußt wird, zeigen die Ergebnisse in Kapitel 5.1.3 .

5.1.3 Ergebnisse aus der Bestimmung der Tablettierarbeit und der Biegefestigkeit

Abbildung 59 zeigt die Meßwerte der mechanischen Tablettierarbeit und der Biegefestigkeit von Lactose-Tabletten mit Magnesiumstearat-Plättchen als Schmiermittel. Die Werte stammen aus denselben Versuchsreihen wie die Rest- und Ausstoßkräfte in Abbildung 55 . Im unteren Teil des Diagramms sind die Daten der geleisteten Tablettierarbeit und der elastischen Rückdehnungsarbeit dargestellt.

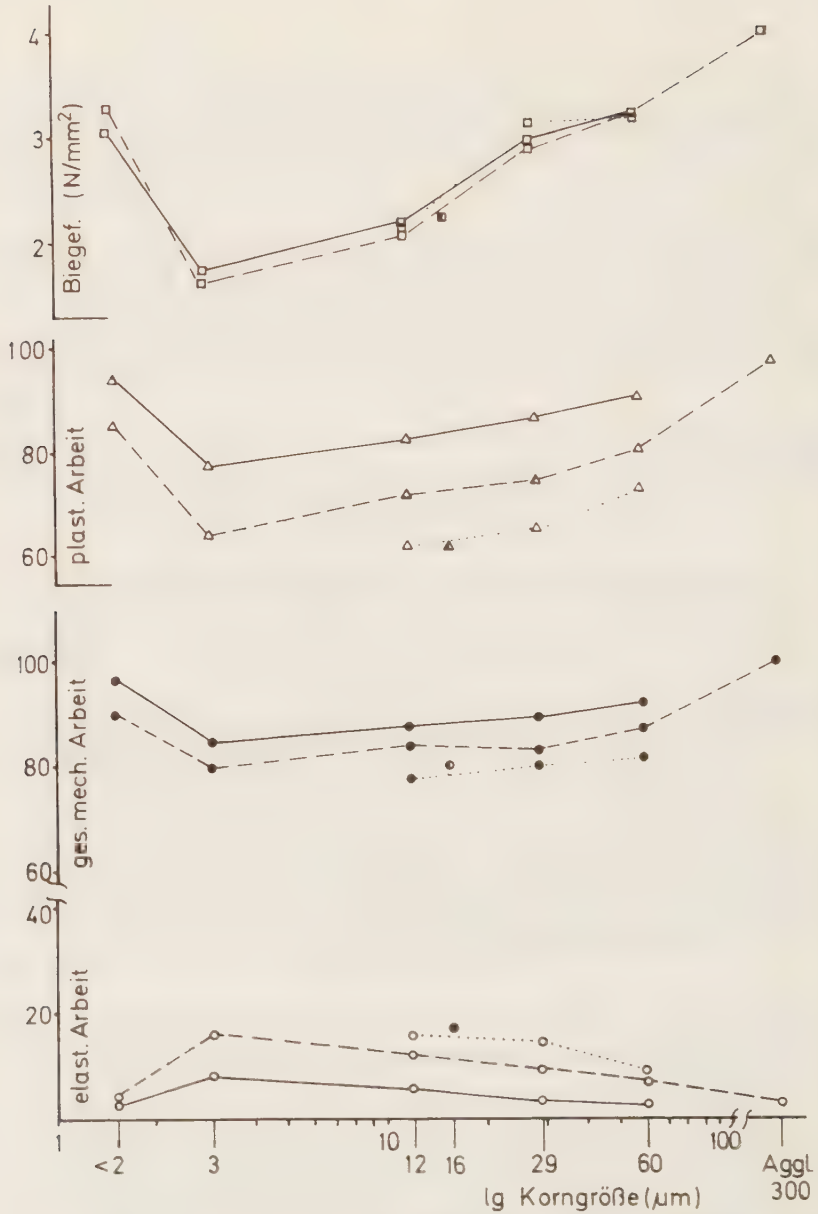


Abb. 59: Tablettierarbeit und Biegefestigkeit von Lactose-Tabletten mit Magnesiumstearat-Plättchen als Schmiermittel in Abhängigkeit vom Wassergehalt und der Korngröße d´.
Preßmasse: Lactose ; Mg.-stearat-Konzentration: 0,5 % ; Kristallwassergehalt: ····· ca. 2 Mol, ----- ca. 1 Mol, ——— < 0,1 Mol. (Übrige Daten wie in Abb. 55). Bei 16 µm sind die Werte für Magnesiumpalmitat Nr. 40 eingezeichnet.

Darüber sind die Daten der plastischen Tablettierarbeit, die sich aus der geleisteten Arbeit bezüglich der elastischen Arbeit ergibt, dargestellt. Im oberen Diagramm schließlich sind die Biegefestigkeiten aufgeführt, die gut den Tablettierarbeiten gegenüber gestellt werden können.
Im wesentlichen spiegeln diese Ergebnisse die Resultate der Rest- und Ausstoßkraft-Messungen gemäß Abbildung 55 wider. "Gute" Magnesiumstearate benötigen wenig Tablettierarbeit und geben auch mehr davon wieder als elastische Rückdehnungsarbeit ab. Die Größe der plastischen Tablettierarbeit, die sich mit Hilfe der elastischen Rückdehnungsarbeit errechnet, wurde bislang - auch von uns - für ein Maß der interpartikulären Bindungskräfte in der Tablette gehalten, die sich dann in der Tablettenfestigkeit äußern müßten.

Daß diese Arbeit korrekturbedürftig ist, geht aus der Bestimmung der Biegefestigkeit hervor. Zwar korreliert die Biegefestigkeit recht gut in ihrem prinzipiellen Verlauf mit der plastischen Tablettierbarkeit (die man auch als Arbeit, die in der Tablette verblieben ist, bezeichnet); jedoch sind die Unterschiede in der Biegefestigkeit in Abhängigkeit vom Kristallwassergehalt der Magnesiumstearate nicht signifikant, obwohl bei den Tablettierarbeiten derartige Differenzen deutlich hervortreten.

Das gleiche gilt für die in Abbildung 60 dargestellte Tablettierarbeit und Biegefestigkeit der mit Magnesiumstearat-Nadeln hergestellten Tabletten. Besonders deutlich wird die vom Wassergehalt der Magnesiumstearate unbeeinflußte Biegefestigkeit bei den 5 µm -Nadeln. Der Einsatz eines gut schmierenden Stearats mit hohem Kristallwassergehalt bietet also den Vorteil, daß er trotz geringer Rest- und Ausstoßkräfte, die sich zudem materialschonend und damit kostensenkend auswirken, nicht mit einer verringerten Tablettenfestigkeit erkauft werden muß, wie das bei Konzentrationserhöhung eines "schlechteren" Präparates geschieht.

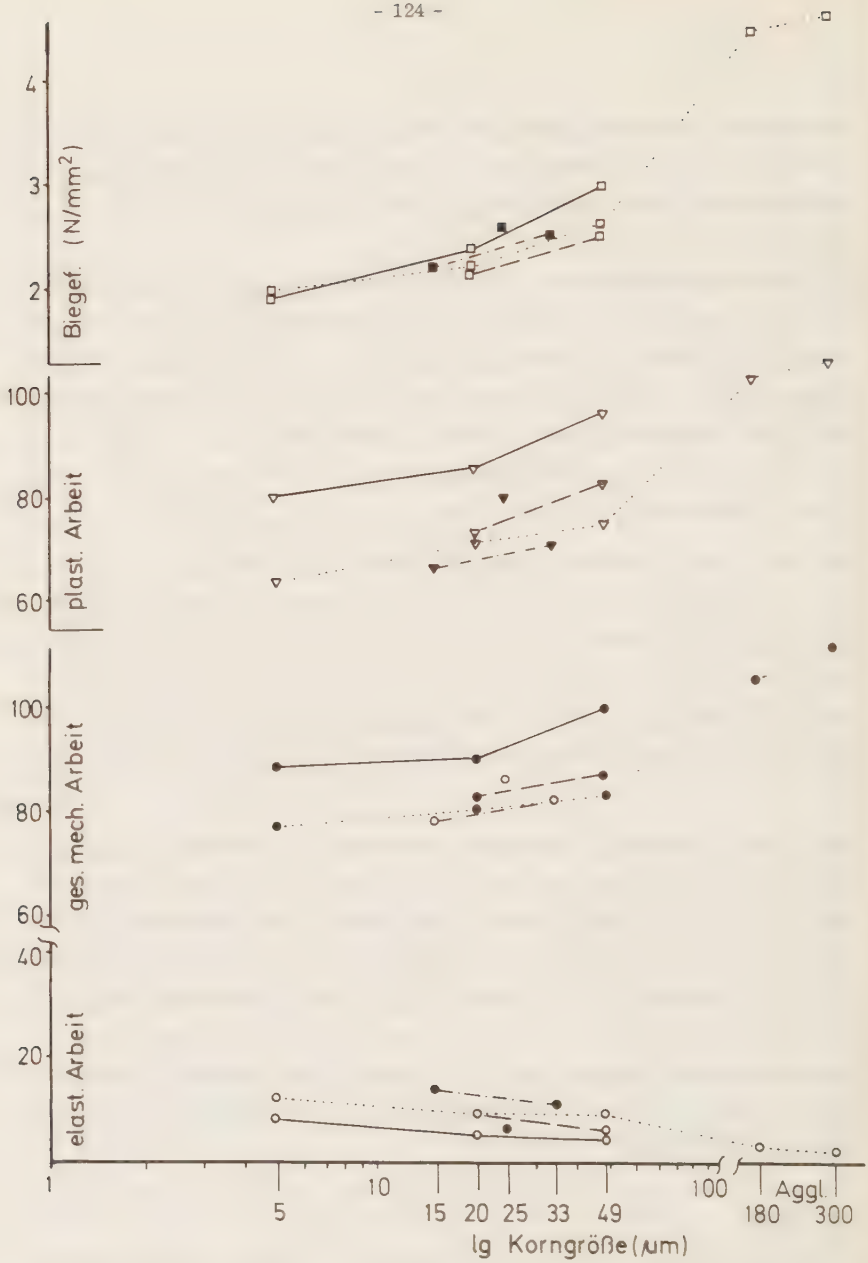


Abb. 60: Tablettierarbeit und Biegefestigkeit von Lactose-Tabletten mit Magnesiumstearat-Nadeln als Schmiermittel in Abhängigkeit vom Wassergehalt und der Korngröße d´ der Magnesiumstearate.

Mg.-stearat-Konzentration: 0,5 % ; Kristallwassergehalt: ···· ca. 3 Mol. ---- ca. 1 Mol. ——— < 0,1 Mol.

Bei 25 µm sind die Werte für Magnesiumpalmitat Nr. 41 und bei 15 und 33 µm die Werte für die Plättchen/Nadeln-Gemische Nr. 30 und 31 eingezeichnet. Übrige Daten wie Abbildung 55.

Abbildung 61, in der die Biegefestigkeit von den Lactose-Tabletten dargestellt ist, deren Rest- und Ausstoßkräfte Abbildung 58 zeigt, macht noch einmal deutlich, daß eine Konzentrationserhöhung der Magnesiumstearate zu einer gravierenden Abnahme der Biegefestigkeit führt. Die hier dargestellten Werte beziehen sich auf einen 1 %-igen Zusatz von Magnesiumstearat und können gut mit denen der Abbildung 59 verglichen werden (Abb. 59: 0,5 %).

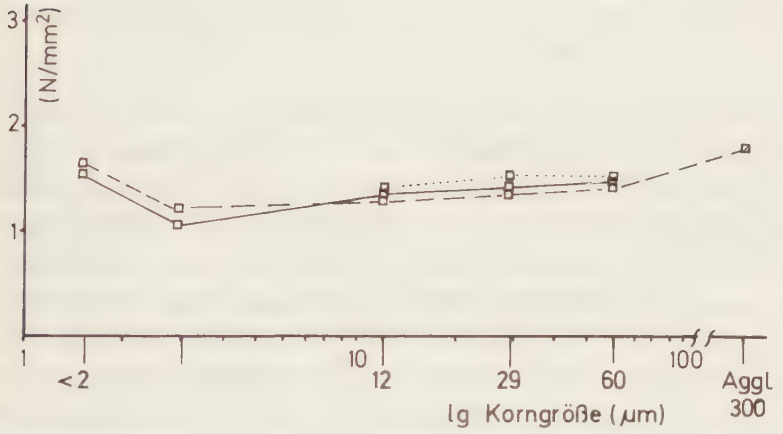


Abb. 61: Biegenfestigkeit von Magnesiumstearat-Plättchen an Lactose als Preßmasse. Mg.-stearat-Konzentration: 1 % . Übrige Daten wie Abbildung 59 .

Alle Biegefestigkeiten liegen nun unterhalb von 2 N/mm^2. Die Konzentration von 1 % Magnesiumstearat ermöglicht nun auch den von der Korngröße her ungünstigen Produkten geschlossene Filme um die Lactose-Einzelkristalle zu legen. Wenn man eine geringe Festigkeit der Tablette vermeiden will, was z.B. bei der Drageeherstellung unumgänglich ist, muß man zwangsläufig die Magnesiumstearat-Konzentration herabsetzen *). Ausreichend geringe Rest- und Ausstoßkräfte

*) Auch ein Aerosil-Zusatz zum Preßgut führt zu festeren Komprimaten (158, 159). Gleichzeitig wird dabei aber auch die Reibung mit der Matrizenwand wieder erhöht.

bieten dann aber nur noch kristallographisch günstig aufgebaute Produkte mit einer sinnvollen Korngröße (ca. 5-20 µm).
Weitere Untersuchungen der Tablettierarbeit und der Biegefestigkeit an Granulatum simplex zeigten die gleichen Abstufungen und Tendenzen wie an Lactose. nur bei geringeren Magnesiumstearat-Konzentrationen (0,2 % gegenüber 0,5 % bzw. 0,5 % gegenüber 1 %). Eine graphische Darstellung der Meßwerte erübrigt sich. Außerdem waren die Standardabweichungen (siehe Anhang) der Meßwerte bei der Lactose-Preßmasse infolge gleichmäßigerer Matrizenfüllung niedriger, so daß auch von daher der Lactose als Preßmasse für die Untersuchungen der Vorrang gegeben wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Änderungen der Reibungen bei der Tablettierung durch Magnesiumstearate ebenso gut mit den mechanischen Energieumsätzen erfaßt werden können wie mit den Rest- und Ausstoßkräften. Höhere Reibungen haben zwangsläufig ein Ansteigen der Tablettierarbeit zur Folge. Gleichzeitig nimmt dabei die elastische Rückdehnungsarbeit ab. Die daraus zu berechnende plastische Tablettierarbeit ist aber nicht unbedingt ein Maß für die Bindungskräfte in der Tablette. Dazu müßte sie eindeutig mit der Biegefestigkeit korrelieren. Da das nicht der Fall ist, müssen Faktoren vorliegen, die die Größe z.B. der elastischen Rückdehnungsarbeit beeinflussen, ohne daß sie ihre Ursachen in unterschiedlichen Bindungskräften im Tablettengefüge haben. Diese Faktoren können nur die Reibungskräfte zwischen Tablettensteg und Matrizenwandung sein. Von daher ist es einleuchtend, daß eine Tablette mit hoher Rest- und Ausstoßkraft eine niedrige elastische Ausdehnung in der Matrize zeigt. Sie wird durch die hohe Reibung daran gehindert, sich schon innerhalb der Matrize so weit wieder auszudehnen, wie es ihren interpartikulären Bindungen entspricht. Dagegen ist die elastische Rückdehnung einer Tablette mit geringen Reibungen an der Matrizenwand schon innerhalb der Matrize ausgeprägter, was zu der meßbaren " vermeintlich" höheren elastischen Rückdehnungsarbeit führt. Die wahre plastische Verformung einer Tablette kann also erst nach Verlassen der Matrize festgestellt werden, z.B. mit Steghöhenmessungen oder besser mit der Bestimmung der Biegefestigkeit.

Der hohe Reibungsanteil an der Tablettierarbeit äußert sich auch in den guten Übereinstimmungen ihrer Veränderungen mit denen der Rest- und Ausstoßkräfte. Gerade die Unterschiede in den Tablettierarbeiten bei den sich nur im Kristallwasseranteil unterscheidenden Magnesiumstearaten sind daher auf die unterschiedlichen Reibungen an der Matrizenwand zurückzuführen. Da die Biegefestigkeiten dieser Tabletten sich nicht wesentlich unterscheiden, hängen sie nicht mit der prinzipiellen (strukturbedingten) Schmierfähigkeit der verwendeten Magnesiumstearate zusammen, sondern mit dem Korngrößen- und Konzentrationseinfluß der Magnesiumstearate, der über die Filmbildung auf der Preßgutoberfläche letztlich für die Herabsetzung der interpartikulären Bindungen verantwortlich ist.

Ein schlechtes Magnesiumstearat, das zu Tablettierstörungen infolge hoher Ausstoßkräfte führt, setzt die Festigkeit der Tabletten genauso herab wie ein vergleichbares kristallwasserhaltiges Präparat, das niedrigere Reibungen mit der Matrizenwand aufweist. Die Tablettenfestigkeit wird also primär durch die Trennung der Einzelpartikeln durch Magnesiumstearat herabgesetzt, im wesentlichen unabhängig davon, welche Kristallstruktur das Magnesiumstearat hat.
Orientierende Untersuchungen der Zerfallszeit der hergestellten Tabletten zeigten weiterhin, daß die Hydrophobierung des Preßlings durch Magnesiumstearat ebenfalls unabhängig vom Wassergehalt der Magnesiumstearate zu sein scheint. Die Verlängerung der Zerfallszeit ist ebenso wie die Herabsetzung der Biegefestigkeit eine unerwünschte Begleiterscheinung des Magnesiumstearat-Zusatzes und es ist durchaus einleuchtend, daß dafür die nach außen gerichteten Fettsäureketten der Stearat-Kristalle verantwortlich sind und nicht das sich in den Schichtzwischenräumen befindliche Kristallwasser.

Versuche, die die Schmierfähigkeit von Magnesiumstearaten aus der unterschiedlichen Arbeit zwischen Kraft mal Weg am Oberstempel und Kraft des Unterstempels mal Weg des Oberstempels darstellen sollten, wie es von de Blaey und Poldermann (116) sowie Juslin und Järvinen (107,108) (siehe 4.1.6) vorgeschlagen und als "Reibung" bezeichnet wurde, erwiesen sich als nicht aussagekräftig. Unterschiede waren zwar meßbar, aber äußerst gering und wenig signifikant. Es stand allerdings auch nur ein elektronischer Integrator zur Verfügung, so daß beide Arbeitswerte nicht an denselben Tabletten ermittelt werden konnten,

sondern aus mehreren Kompressionen durch Mittelwertbildung erhalten wurden. Ohne diese Methode abzuqualifizieren, erscheint sie doch zur exakten Differenzierung der Schmiereigenschaften von wenig unterschiedlichen Hilfsstoffen zu wenig empfindlich zu sein, da es sich quasi um eine modifizierte R-Wert-Bildung handelt.

Vergleiche der hier gezeigten Ergebnisse der Schmierfähigkeit von Magnesiumstearaten mit bisher darüber veröffentlichten Daten scheinen aus mehreren Gründen wenig sinnvoll. Zum einen wurde bislang nur mit Magnesiumstearaten technischer Qualität gearbeitet, ohne daß diese Produkte genauer charakterisiert wurden - von den wenigen diskutierten Ausnahmen abgesehen. Außer in der Dissertation von Müller (3) finden sich z.B. in der Literatur nur zwei Stellen, in denen Angaben über den Wassergehalt von Magnesiumstearaten aufgeführt sind. Bolhuis und Lerk (156) bestimmten 4,15 % , York (202) 0,08 % . Bisher unberücksichtigte Unterschiede der Metallseifenqualität mögen auch dafür verantwortlich sein, daß Lindberg (82) einem Natrium-stearyl-fumarat bessere Schmiereigenschaften zubilligte als einem Magnesiumstearat, während Surén (203) gerade die umgekehrte Reihenfolge aufstellte. Derartige Unstimmigkeiten sind häufig zu finden.
Zum anderen sind meistens die Angaben der Maschinenparameter und der übrigen diskutierten Einflußgrößen derartig dürftig, daß Vergleiche mit den hier vorliegenden Daten nicht möglich sind.

Die Untersuchungsergebnisse aus Kapitel 5 können wie folgt zusammengefaßt werden:
Die Schmierfähigkeit von Magnesiumstearaten hängt in hohem Maße von ihrer Kristallstruktur ab. Kristallwasserhaltige, monoklin/orthorhombisch aufgebaute Produkte setzen die bei der Tablettierung auftretenden Reibungen weitaus stärker herab als wasserfreie, hexagonal-nematische. Magnesiumstearate mit 2-3 Mol (5,7 - 8,4 %) Kristallwassergehalt sind noch vorteilhafter als diejenigen mit 1 Mol . Deshalb scheint eine Begrenzung des Wassergehaltes auf maximal 5 % - wie es einige Arzneibücher vorschreiben - aus technologischer Sicht nicht begründet.

Die Korngröße beeinflußt ebenfalls die Schmiereigenschaften von Magnesiumstearaten. Allerdings ist ihr Einfluß in einem Bereich von 3-20 µm relativ gering. In dieser Größenordnung liegen auch die meisten Handelspräparate. Zudem wirkt sich die Korngröße nur bei sehr niedrigen Einsatzkonzentrationen nachhaltig aus.

Der Kristallhabitus der Magnesiumstearate, Plättchen oder Nadeln, spielt für das Schmierverhalten eine untergeordnete Rolle, wobei die Tendenz besteht, daß bei kleinen Korngrößen (10 µm) die Nadeln, bei Korngrößen > 10 µm die Plättchen günstigere Eigenschaften haben, was mit einer schlechten Verteilung der großen Nadeln auf der Preßmassenoberfläche erklärt werden könnte. Die Bestimmung der Schmiereigenschaften von Magnesiumstearaten aus den Rest- und Ausstoßkräften korreliert mit den Messungen der mechanischen Tablettierarbeit und der elastischen Rückdehnungsarbeit. Der Reibungsanteil der Tablettierarbeit beruht im wesentlichen auf der Reibung der Preßmasse mit der Matrize, so daß aus der elastischen Ausdehnung der Tablette vor Verlassen des Matrizenraumes nicht unbedingt auf die plastische Verformung der Preßmasse geschlossen werden kann. Darüber geben erst Steghöhenmessungen der fertigen Tablette Aufschluß.

Die unerwünschte Herabsetzung der Biegefestigkeit von Tabletten durch Magnesiumstearate ist im wesentlichen unabhängig von deren Kristallstruktur. Sie beruht auf der Trennung der Einzelpartikeln der Preßmassen durch Filmbildung der Magnesiumstearate und ist sowohl konzentrations- wie korngrößenabhängig.

Um die zwei Forderungen - gute Schmiereigenschaften und geringe Beeinträchtigung der Tablettenfestigkeit - zu erfüllen, muß ein Magnesiumstearat sowohl einen entsprechenden Kristallaufbau mit möglichst mehr als 5 % Kristallwasser als auch eine günstige Korngröße im Bereich von 3-15 µm und ein Schüttvolumen $> 6\ g.cm^{-3}$ aufweisen.

6 Untersuchungen an Magnesiumstearat-Handelspräparaten

6.1 Bestimmung des Tablettierverhaltens dreier vorliegender Preßmassen

Ausgangspunkt dieser Untersuchungsreihe waren Tablettierungsprobleme, die bei der industriellen Produktion von Tabletten auftraten, wenn ein bestimmtes Magnesiumstearat verwendet wurde. Die Formulierung bestand aus einer direkttablettierbaren Mischung aus Lactose, Avicel, Aerosil und den Wirkstoffen Nitrofurantoin und Sulfadiazin.
Die Einsatzkonzentration des als Schmiermittel verwendeten Magnesiumstearates betrug 0,5 %. Die Tablettierung erfolgte auf einer Rundläufer-Tablettenmaschine. Wurde das Magnesiumstearat a der Preßmasse untergemischt, bauten sich schon nach kurzer Zeit Preßmassenreste an den Werkzeugen auf, die eine weitere Tablettierung unmöglich machten. Im Gegensatz dazu verlief die Produktion einwandfrei, wenn das Magnesiumstearat b verwendet wurde oder die Konzentration von a auf 1 % gesteigert wurde.

Es wurden systematische Untersuchungen dieser drei Mischungen (Magnesiumstearat a 0,5 % und 1 % , sowie b 0,5 %) auf der im Kapitel 4.3 beschriebenen instrumentierten Exzenter-Tablettenmaschine vorgenommen, mit dem Ziel, das unterschiedliche Verhalten der Magnesiumstearate meßtechnisch zu erfassen. Weiterhin sollten die physikalischen Eigenschaften der Magnesiumstearate festgestellt und - mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse an den selbsthergestellten Magnesiumstearaten - das Schmierverhalten erklärt werden.
Die beschriebene Formulierung zeigte auf der Exzenter-Maschine unabhängig vom verwendeten Magnesiumstearat ein ausgesprochen schlechtes Fließverhalten. Die Matrizenfüllung variierte von Pressung zu Pressung. Dieses an sich unerwünschte Verhalten erwies sich jedoch für die meßtechnischen Untersuchungen als nicht störend. Es konnten damit sogar eindeutige Korrelationen zwischen der Preßkraft und den Meßgrößen erhalten werden, weil trotz unterschiedlicher Tablettengewichte und den daraus resultierenden unterschiedlichen Preßkräften die Maschinendaten Fülltiefe und Eintauchtiefe unverändert blieben. Wie schon aufgezeigt wurde, sind sonst die Meßwerte durch unterschiedliche Tablettendimensionen und Lage des Preßlings in der Matrize nicht direkt vergleichbar.

Das Rest- und Ausstoßkraftverhalten der drei Mischungen zeigen die Abbildungen 62 bis 64.

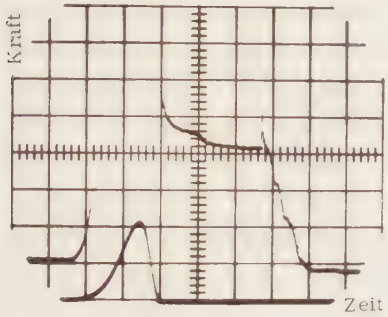


Abb. 62

Mg.-stearat a 0,5 %

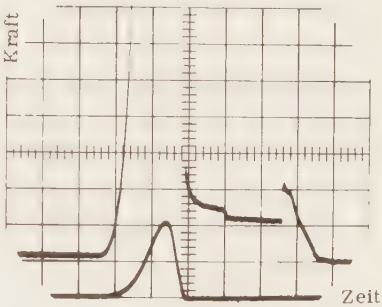


Abb. 63

Mg.-stearat a 1 %

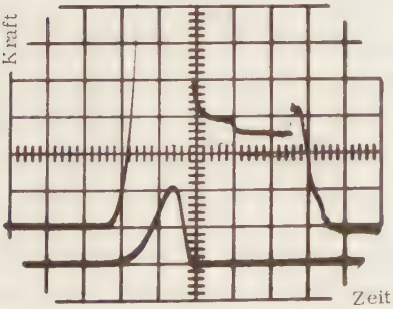


Abb. 64

Mg.-stearat b 0,5 %

Rest- und Ausstoßkraftverhalten der drei im Kapitel 6.1 untersuchten Mischungen.
x-Achse: Zeit
y-Achse, Oberstempel: 2500 N (Skt.)
y-Achse, Unterstempel: 100 N (Skt.)
Geschwindigkeit: 30 Tabl./min

Wie bei einer gut tablettierbaren Preßmasse zu vermuten, liegen die Restkräfte - bezogen auf die Ausstoßkräfte - vergleichsweise hoch. Deutlich ist der stufenförmige - behinderte - Ausstoßvorgang und die sehr hohe Restkraft beim Magnesiumstearat a 0,5 % von den entsprechenden Werten des Magnesiumstearats b 0,5 % zu unterscheiden. Der Ausstoß des "besseren" Magnesiumstearats b ist allerdings auch nicht ganz einwandfrei, erkennbar auf Abbildung 64 daran, daß die

Kraft nicht sofort nach dem Anschlag der Auswurfgabel abfällt, die Tablette sich also nicht sofort von der Matrizenwand löst. Erst die hohe Einsatzkonzentration von 1 % des Magnesiumstearats a gewährleistet einen unbehinderten Ausstoßvorgang (Abb. 63). Nach konventionellen Kriterien (ruhiger Maschinenlauf und kein Aufbau von Preßmassenresten an den Werkzeugen) verlief auch die Tablettierung mit dem Magnesiumstearat b 0,5 % einwandfrei. Die Mischung mit dem Magnesiumstearat a 0,5 % hingegen führte nach etwa 100 Kompressionen zu einer Störung der Tablettierung, deren fortlaufender Einfluß auf die Ausstoßkraft der Abbildung 65 (a-f) entnommen werden kann.
Der kurze Kraftimpuls (Pfeil) während des Ausstoßens rührt von einem Partikel des Tablettensteges her, der sich an der Matrizenwand festgesetzt hat. Die Haftung dieses Preßmassenrestes ist so groß, daß er von den folgenden Tabletten nicht von der Matrizenwandung abgelöst werden kann. Vielmehr baut sich immer mehr Material von den nächsten Tabletten an diesem Partikel auf, was aus der Höherverlagerung des Kraftimpulses gut zu erkennen ist. Visuell ist diese Störung durch eine Riefenbildung am Tablettensteg gekennzeichnet. Außerdem kam es bei der Mischung a 0,5 % noch zu einer Rückstandsbildung von Tablettenmaterial an den Stempeloberflächen. Diese Versuche bestätigten einmal mehr die Überlegenheit des piezoelektrischen Kraftaufnehmers, denn die Anstiegszeiten der Kraftimpulse liegen in der Größenordnung von 1-10 ms, die von DMS kaum erfaßt werden und außerdem bei der DMS-Instrumentierung vom Signalrauschen überdeckt werden.

Zum anderen beweisen die Versuche die Übertragbarkeit der Meßergebnisse vom Exzenter auf Produktionsrundläufer. In beiden Fällen kam es nur bei Verwendung des Magnesiumstearats a in der Einsatzkonzentration von 0,5 % zu Störungen, die eine Tablettierung nicht zulassen.

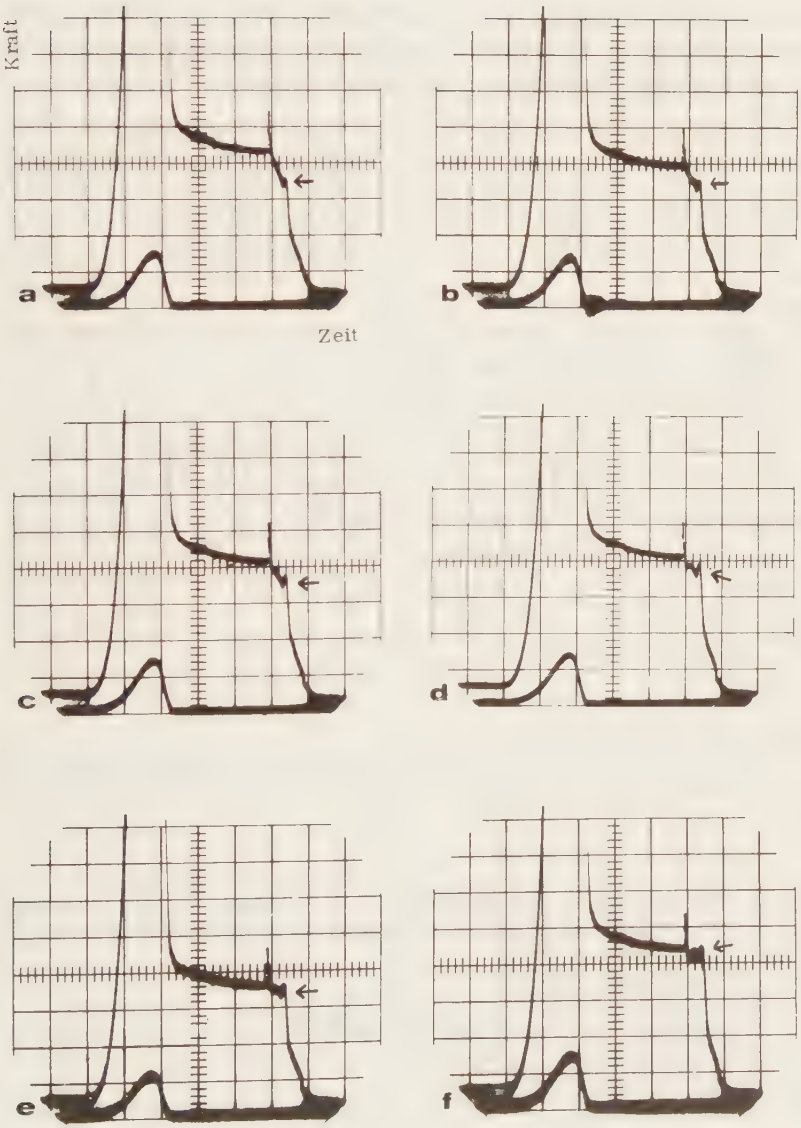


Abb.65: Fortlaufende (a-f) Tablettierstörung (Pfeil).
Erläuterungen im Text.

Die einzelnen Werte für die gemessenen Rest- und Ausstoßkräfte und die sich daraus ergebenden Regressionsgeraden zeigt Abbildung 66. Für den untersuchten Preßkraftbereich kann eine hinreichend genaue lineare Abhängigkeit von der aufgewendeten Preßkraft angenommen werden.

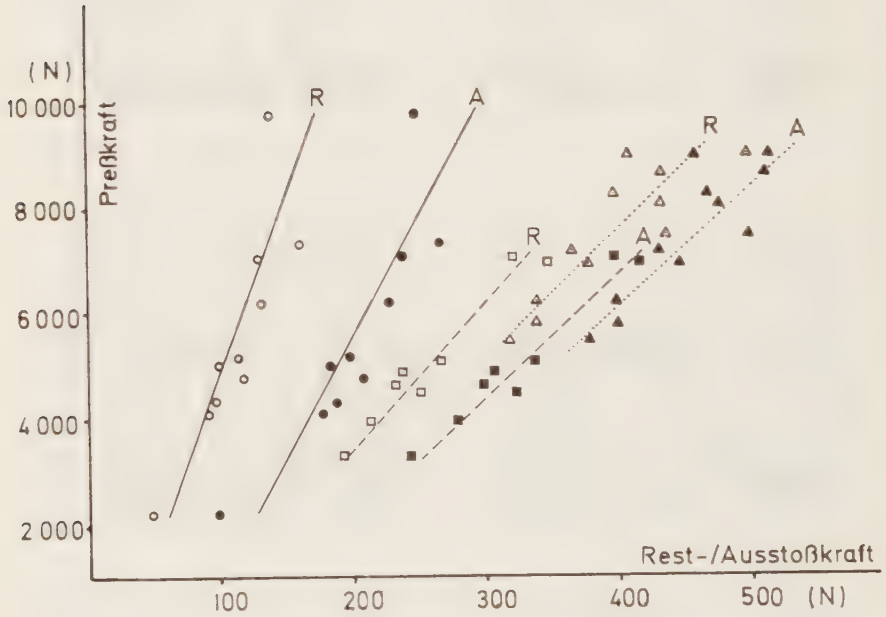


Abb.66: Restkräfte (R) und Ausstoßkräfte (A) in Abhängigkeit von der aufgewendeten Preßkraft für die in Kapitel 6 beschriebenen drei Preßmassen.
Mg.-stearat a 0,5 % .... △▲
Mg.-stearat b 0,5 % ---- □■
Mg.-stearat a 1 % —— o●
Stempel: 10 mm, biplan ; Eintauchtiefe: 6,9 mm ; Fülltiefe: 9,5 mm ; Geschwindigkeit: 30 Tabl./min .

Als exakt linear mit der Preßkraft verknüpft erwies sich die in Abbildung 67 dargestellte mechanische Tablettierarbeit; deshalb wurden hier auch die einzelnen Meßwerte nicht eingezeichnet. Abweichungen von den Geraden, die übrigens genau durch den Nullpunkt gehen, hätten sich auch hier nur durch Fehler des elektronischen Integrationsverfahrens ergeben können; dies war jedoch nicht der Fall.

Im Einklang mit der Theorie benötigt die Formulierung mit der größten Reibung (Magnesiumstearat a 0,5 %) mehr Arbeitsaufwand als die Formulierung mit dem "besseren" Magnesiumstearat b 0,5 %, bzw. die mit der höheren Einsatzkonzentration.
Noch deutlicher sind die Unterschiede bei der elastischen Rückdehnungsarbeit (Geraden e in Abb. 67). Je besser die Schmierung ist, desto mehr wird die Reibung mit der Matrizenwand herabgesetzt und desto größer ist die elastische Rückdehnung der Preßlinge in der Matrize. Interessanterweise schneiden diese Geraden die y-Achse nicht im Nullpunkt, sondern es gibt für jede Rezeptur eine Preßkraft, unterhalb der keine elastische Verformung der Tablette nachweisbar ist.

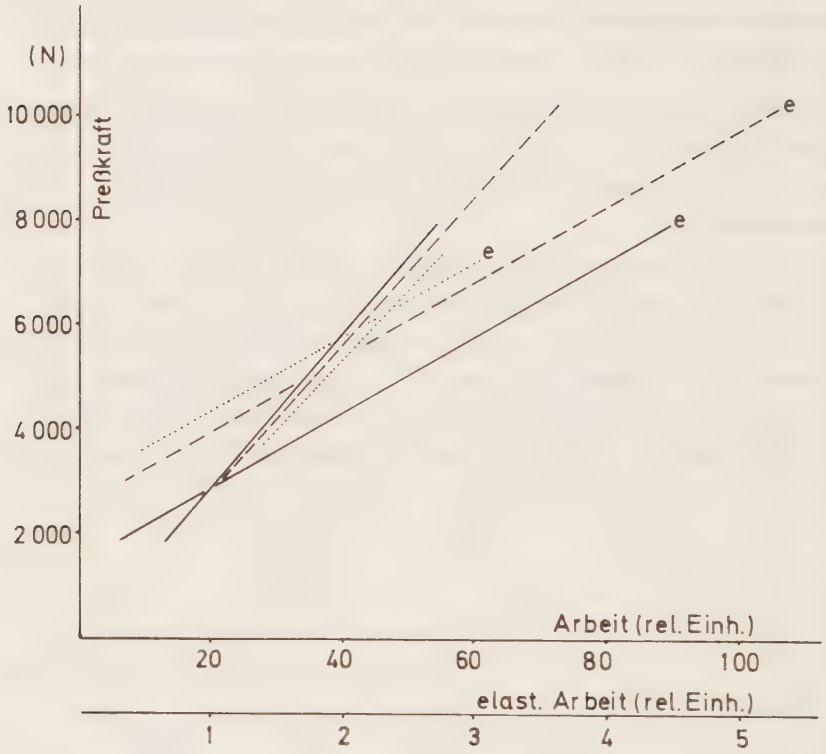


Abb.67: Mechanische Tablettierarbeit und elastische Ausdehnungsarbeit (e) in Abhängigkeit von der aufgewendeten Preßkraft. (Daten wie Abb.66 .)

Die vorhergehenden Ergebnisse wurden durch die Bestimmung der Biegefestigkeit bestätigt. Die Tabletten, von denen die Arbeitswerte in Abbildung 67 stammen, wurden einzeln aufgefangen, numeriert und dem Biegefestigkeitstest unterzogen. Wie Abbildung 68 erkennen läßt, ist die Übereinstimmung mit den Rest- und Ausstoßkräften sowie der Tablettierarbeit eindeutig. Die Formulierung mit den größten Reibungen und der größten Tablettierarbeit hat auch die größten Biege-

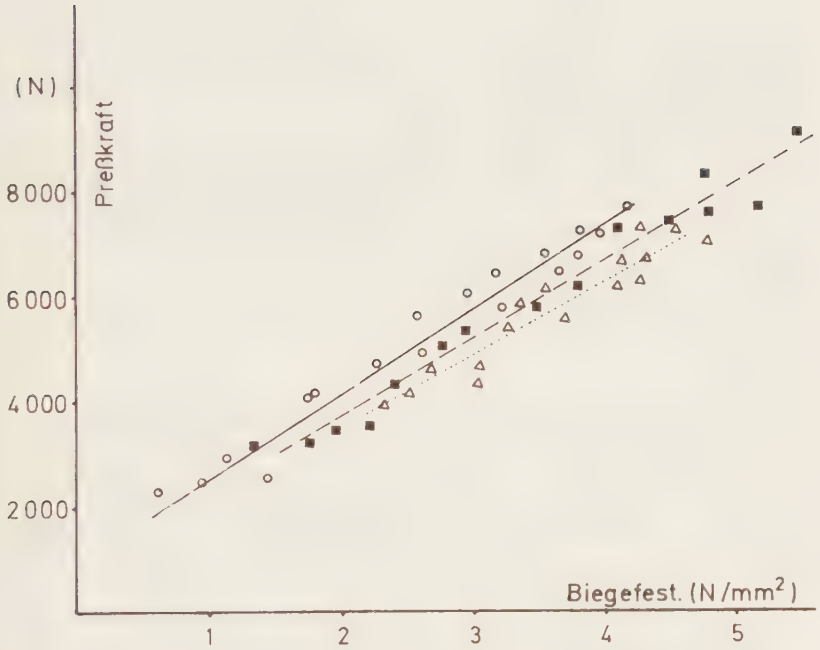


Abb.68: Biegefestigkeit in Abhängigkeit von der aufgewendeten Preßkraft. Die Meßwerte wurden von denselben Tabletten ermittelt, wie die Arbeitswerte in Abbildung 67. (Daten gemäß Abb.66.)

festigkeiten der hergestellten Tabletten. Diese Korrelation läßt vermuten, daß das unterschiedliche Schmierverhalten der Magnesiumstearate auf andere Einflüsse als die von der Struktur bedingte Schmierfähigkeit zurückgeführt werden muß. Andernfalls dürften die Biegefestigkeiten nicht so unterschiedlich sein, wie die Resultate in 5.1.3 gezeigt haben.

6.2 Physikalische Untersuchungen an Magnesiumstearat-Handelspräparaten

Die in 6.1 verwendeten Magnesiumstearate a und b standen auch als Substanz zur Verfügung und wurden zusammen mit einem dritten Magnesiumstearat c hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften, insbesondere ihres Wassergehaltes und ihrer kristallographischen Struktur untersucht.

Das Produkt c wurde miteinbezogen, weil es unter dem Mikroskop im polarisierten Licht (siehe dazu 3.2.7) gute Schmiereigenschaften zu versprechen schien, im Gegensatz zu den Stearaten a und b, bei denen diese Überprüfung auf ein schlechtes Schmierverhalten schließen ließ.

Wassergenalt und Korngröße der drei Magnesiumstearate sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tab.10: Wassergehalt und Korngröße der drei Magnesiumstearat-Handelspräparate.

Mg.-stearat	Kristall-form	Wassergehalt (%)		Korngröße (µm)		
		DTA/TG	Trockn.-Verlust 110°C	d´	n	max.
a	Plättchen	1,7	2,5	25	1,9	60
b	Plättchen	2,65	3,5	8	1,2	12
c	Plätt./Nad.	4 1	5,2	11	1,7	18

Bemerkenswert an den Daten der Tabelle 10 ist die - für ein Handelprodukt - ungewöhnlich große maximale Korngröße des Magnesiumstearats a und der relativ hohe Wassergehalt von c , der sich schon aufgrund der mikroskopischen Untersuchung vermuten ließ. Der kristallographische Aufbau der drei Magnesiumstearate geht aus den Röntgendiagrammen (Abb.69) hervor.

Die Aufnahmen wurden unter gleichen Bedingungen erhalten wie die in Abbildung 9 dargestellten Röntgendiagramme der selbsthergestellten Magnesiumstearate. Hier ist nun eindeutig festzustellen, daß beide in 6.1 untersuchten Magnesiumstearate bei der Herstellung "totgetrocknet" wurden, der Wassergehalt also nur auf oberflächlich adsorbiertes Wasser zurückgeführt werden muß. Kristallographisch ent-

sprechen sie dem Produkt D in Abbildung 9. Das Magnesiumstearat c hingegen weist im Bereich 18-24° = 2 Θ alle Kriterien für ein "gutes" kristallwasserhaltiges Produkt auf (siehe 3.2.8).

Außerdem kann dem Röntgendiffraktogramm c entnommen werden, daß es sich um eine Mischung aus Nadeln und Plättchen handeln muß. Das intensitätsstarke Signal mit der Schulter bei 2 Θ = 22° stimmt mit dem der Plättchen B in Abbildung 9 überein, während die beiden Peaks bei 2 Θ = 20° und 24° denen der Nadeln C in Abbildung 9 entsprechen.

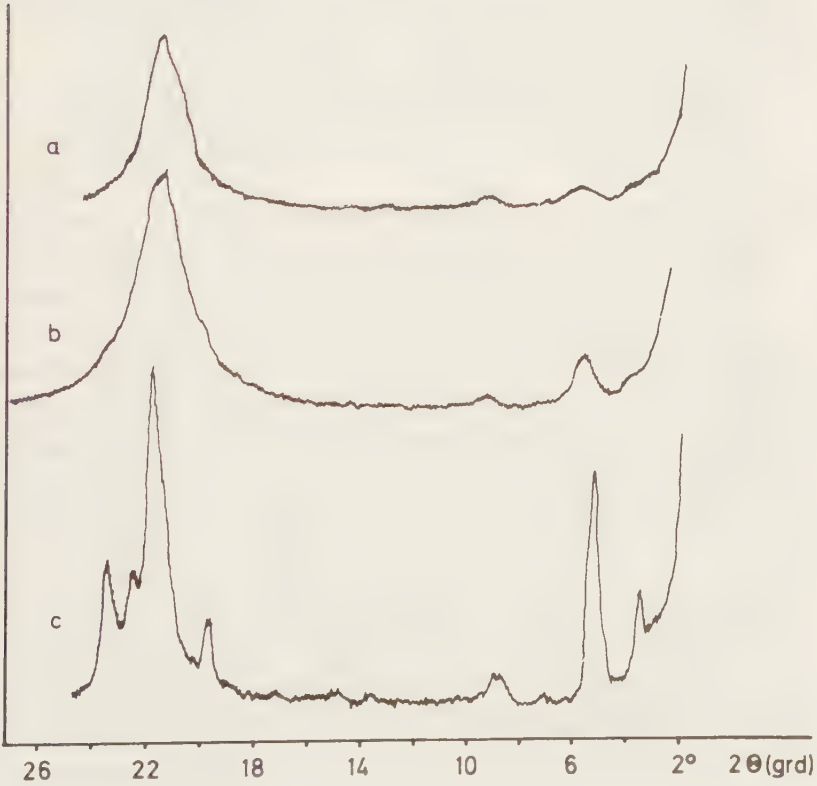


Abb. 69: Röntgen-Pulver-Diffraktometer-Aufnahmen der drei Magnesiumstearat-Handelspräparate (Daten wie in Abb. 9).

Die Ergebnisse der röntgenographischen Untersuchungen werden von den DSC-Kurven der Abbildung 70 bestätigt. Die Umwandlungsenergien der beiden Magnesiumstearate a und b sind ausgesprochen gering und die Kurven entsprechen wiederum dem selbsthergestellten wasserfrei getrockneten Produkt D in Abbildung 5. Die stark ausgeprägten DSC-Signale des Magnesiumstearats c zwischen 70 und 130°C lassen Ähnlichkeiten sowohl mit den entsprechenden Signalen der Plättchen B als auch der Nadeln C in Abbildung 5 erkennen. Weitergehende Interpretationen sind aber aufgrund der komplexen Fettsäurezusammensetzung nicht möglich. Sie dürfte auch für die Aufspaltung und Schulterbildung der Peaks verantwortlich sein.
Die Wiedergabe der zur Wassergehaltsbestimmung ebenfalls aufgenommenen DTA/TG-Diagramme erübrigt sich. Der Informationsgehalt der DTA-Kurven ist geringer als der der DSC-Kurven.

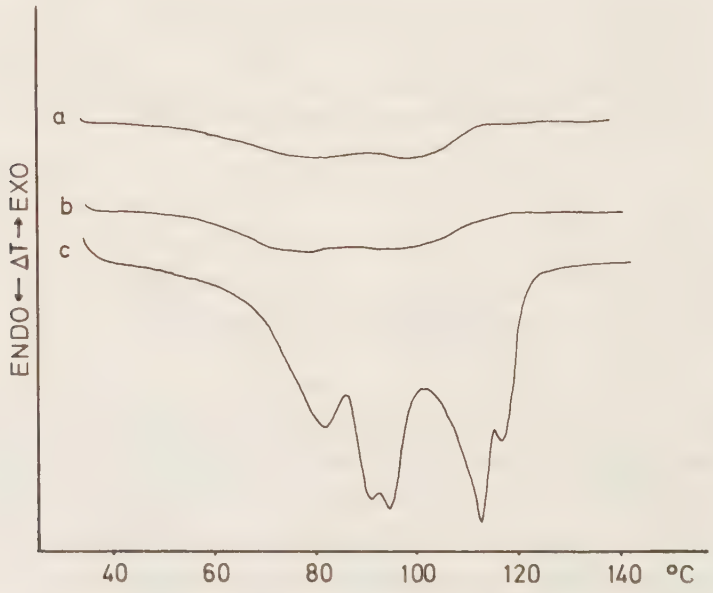


Abb. 70: DSC-Kurven der drei Magnesiumstearat-Handelspräparate. Daten wie in Abbildung 5.

Aus den Ergebnissen der physikalischen Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß es sich bei den Magnesiumstearaten a und b, die im Kapitel 6.1 ein unterschiedliches Schmierverhalten zeigten, im Grunde um gleich "schlechte" Produkte handelt, die den gleichen ungünstigen hexagonal-nematischen Kristallaufbau zeigen. Das unterschiedliche Schmierverhalten dürfte daher allein auf den Einfluß der Korngrößenunterschiede zurückzuführen sein. Die Einsatzkonzentration von 0,5 % ist für die - schmiertechnisch gesehen - anspruchsvolle Formulierung gering, so daß dieser Einfluß hier so deutlich zu Tage treten kann. Um diesen Effekt noch einmal herauszuarbeiten, wurden beide Magnesiumstearate zusammen mit dem Produkt c an der Lactose D 30-Preßmasse überprüft, auch um die Überlegenheit des Magnesiumstearats c zu beweisen.

6.3 Untersuchungen des Schmierverhaltens der Magnesiumstearat-Handelspräparate an Lactose

Die Untersuchungen wurden entsprechend denen im Kapitel 5 vorgenommen. Die Ergebnisse der Rest- und Ausstoßkraftmessungen können der Abbildung 71 entnommen werden.
Bei einer Einsatzkonzentration von 1 % ist praktisch kein Unterschied zwischen den Magnesiumstearaten a und b zu erkennen, während c deutlich eine geringe Rest- und Ausstoßkraft aufweist. Erst bei der niedrigen Konzentration von 0,5 % tritt auch die Abstufung von a und b zu Tage, ein Beweis dafür, daß jetzt der Korngrößeneffekt eine Rolle spielt. Das Magnesiumstearat ist nun nicht mehr in der Lage, die Oberfläche der Lactose-Kristalle so gut zu bedecken, wie es b infolge seiner geringen Korngröße noch möglich ist.

Das gute Schmierverhalten des Magnesiumstearats c zeigt sich in der Tatsache, daß es bei einem Zusatz von 0,5 % geringere Rest- und Ausstoßkräfte aufweist als die beiden anderen bei einer Konzentration von 1 %. Weitere Untersuchungen der Tablettierarbeit und der Biegefestigkeit - in die auch Granulatum simplex als Preßmasse einbezogen wurde - erbrachten die gleichen Resultate hinsichtlich des Schmierverhaltens.

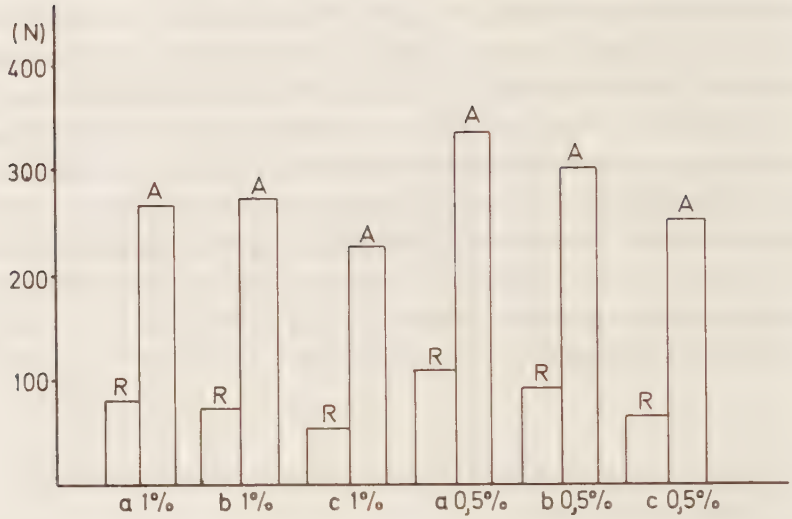


Abb.71: Rest (R)- und Ausstoßkräfte (A) der drei Magnesiumstearat-Handelspräparate an Lactose-Tabletten.
Preßkraft: 9800 N ; Tablettengewicht: 550 mg ;
Geschwindigkeit: 30 Tabl./min .

Wie unterschiedlich die beiden extremen Magnesiumstearate a und c sind, zeigen die rasterelektronischen Abbildungen 72 bis 74. Produkt c stellt ein weitgehend einheitliches, fein kristallines Produkt dar, bei dem jetzt auch visuell der röntgenographisch ermittelte Nadelanteil erkennbar wird. Magnesiumstearat a hingegen ist sowohl von der Korngröße als auch von der Form der Teilchen her ausgesprochen heterogen.

Abbildung 73 und noch besser die Vergrößerung Abbildung 74 lassen nun auch die Vermutung zu, wie es zu der - für ein Handelspräparat - ungewöhnlichen maximalen Korngröße von 60 µm kommt. Das große Partikel in der Bildmitte der Abbildung 73 (vergrößert in Abb.74) ist eindeutig aus vielen kleinen Plättchen zusammengesetzt, die deutlich erkennbar durch Sinterung zusammengeschmolzen sind. Hier wurde durch eine zu hohe Trocknungstemperatur nicht nur ein schlecht schmierendes, hexagonal-nematisches Magnesiumstearat erzeugt, sondern auch eine

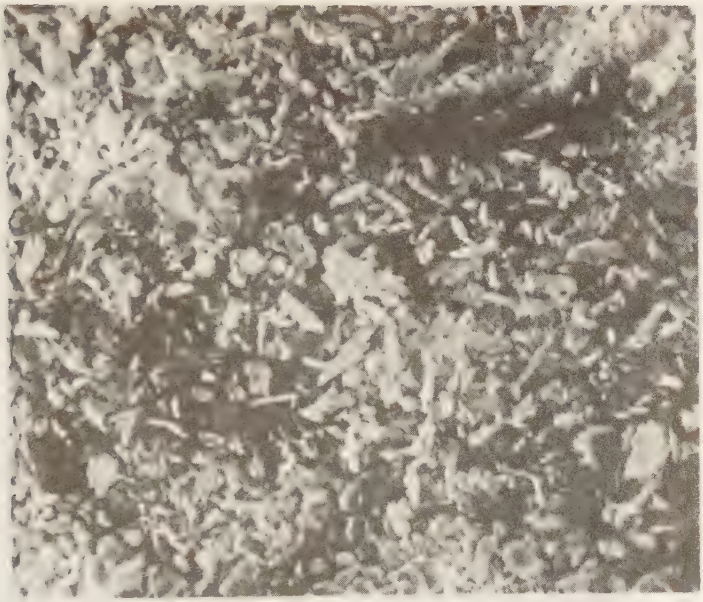


Abb. 72: Magnesiumstearat c, ⟷ = 8,1 µm

Abb. 73: Magnesiumstearat a, ⟷ = 8,1 µm

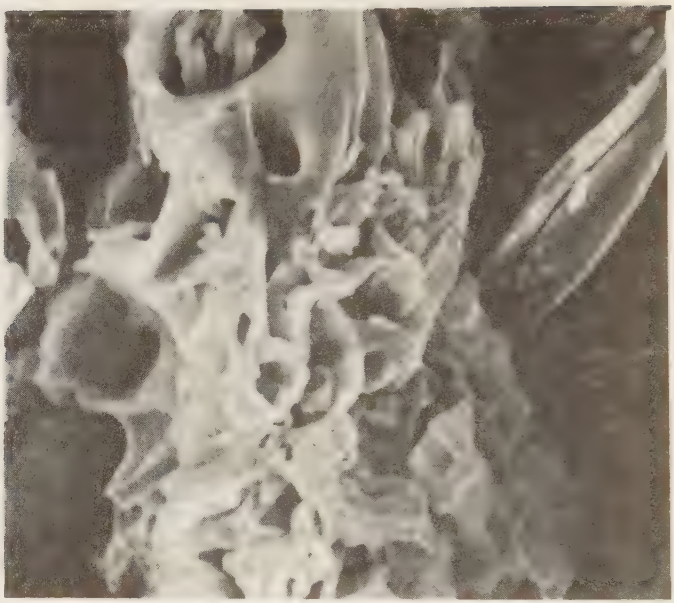


Abb.74: Magnesiumstearat a, ⟵⟶ = 2,7 µm

extreme Teilchenvergrößerung. Dieser Vorgang wurde vielleicht durch eine niedrigmolekulare, niedrigschmelzende Fettsäurezusammensetzung noch begünstigt.

Darüberhinaus bestätigen auch diese Versuche, daß mit einfachen Wassergehaltsbestimmungen die Qualität von Magnesiumstearat nicht zu charakterisieren ist. Der Einfluß des adsorptiv gebundenen Wassers der Magnesiumstearate a und b auf die Schmierfähigkeit ist praktisch zu vernachlässigen. Nachdem beide Produkte im Vakuum über Silikagel getrocknet wurden (Wassergehalt < 0,5 %), ergaben sich keine Veränderungen der Schmierfähigkeit.

Die Untersuchungen dieser drei Magnesiumstearate lassen den Schluß zu, daß die an den selbsthergestellten Präparaten gewonnenen Erkenntnisse auf heterogen zusammengesetzte Handelsprodukte übertragbar sind. Man kann durch physikalische Verfahren, insbesondere DTA/DSC, Röntgendiagramme, Korngrößenanalysen und mikroskopische Charakterisierung das zu erwartende Schmierverhalten

eindeutig vorausbestimmen. Die Prüfungen der Arzneibücher, die sich im wesentlichen auf die chemische Zusammensetzung und Reinheit beschränken, lassen derartige Voraussagen nicht zu, und es wäre wünschenswert, wenn zumindest einigen technologisch wichtigen Parametern wie Kristallwassergehalt, Korngröße und Schüttvolumen in Zukunft mehr Beachtung geschenkt würde.

Es darf allerdings nicht davon ausgegangen werden, daß die Hersteller von Metallseifen künftig Magnesiumstearate liefern, die in ihren Eigenschaften auf die Anforderungen der Arzneimittelproduktion exakt zugeschnitten sind. Die pharmazeutisch gebrauchten Mengen sind verschwindend gering verglichen mit denen, die in anderen Industriezweigen benötigt werden. Auch dürften Kostengründe dagegen stehen, Metallseifen in der Reinheit zu verwenden, wie sie für die vorliegende Arbeit hergestellt wurden.
Mit Hilfe der hier aufgezeigten physikalischen Prüfungen ist es aber möglich, aus den Handelssorten die geeigneten Produkte auszuwählen, die in niedrigen Konzentrationen eingesetzt werden können, ohne daß dabei unzumutbar hohe Reibungen mit der Matrizenwand auftreten. Damit wird gleichzeitig die Tablette wenig hydrophobiert und die mechanischen Eigenschaften bleiben weitgehend erhalten.

7 Zusammenfassung

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit waren Tablettierungsprobleme, die in Zusammenhang mit der unterschiedlichen Qualität von Magnesiumstearat-Handelssorten stehen. Wegen der ausgesprochen heterogenen Zusammensetzung üblicher Magnesiumstearate in Arzneibuchqualität schien es angezeigt, grundlegende Untersuchungen der Abhängigkeit der Schmierfähigkeit von physikalischen Parametern an selbsthergestellten, reinen Magnesiumstearaten vorzunehmen. Von daher sollten Rückschlüsse auf die Qualität von Handelspräparaten gezogen werden.

Die Herstellung sowie die chemische und physikalische Charakterisierung der reinen Magnesiumstearate bilden den ersten Teil der Untersuchungen.
Im weiteren wurden die möglichen meßtechnischen Verfahren zur Bestimmung der tribologischen Eigenschaften von Magnesiumstearat aufgezeigt und ihre Vor- und Nachteile diskutiert. Die daraus ausgewählten Methoden und deren technische Realisierung sind darauffolgend beschrieben. Die Instrumentierung einer Exzenter-Tablettenmaschine zur exakten Bestimmung der bei der Tablettierung meßbaren Kräfte, Reibungen und mechanischen Energieumsätze stand dabei im Vordergrund.
Einen weiteren Schwerpunkt bildeten die Eliminierung von Fehlern bei der Erfassung dieser physikalischen Größen sowie die Charakterisierung maschinenbedingter Einflüsse wie Tablettiergeschwindigkeit und Mischungsparameter auf die Meßwerte.

Die tribologischen Untersuchungen der selbsthergestellten Magnesiumstearate an den Preßmassen Lactose und Granulatum simplex zeigten, daß das Schmierverhalten dieser Metallseifen im wesentlichen von ihren kristallographischen Eigenschaften bestimmt wird. Der Einfluß der Korngröße und des Kristallhabitus (Plättchen oder Nadeln) tritt demgegenüber in den Hintergrund. Es konnte gezeigt werden, daß die Bestimmung der Schmierfähigkeit sowohl mit Kraftmessungen am Unterstempel als auch mit Hilfe des mechanischen Energieumsatzes, d.h. mit der Arbeit, die zur Komprimatbildung aufgebracht werden muß, und der elastischen Ausdehnungsarbeit des Preßlings möglich ist.

Weiterhin zeigte die Bestimmung der Biegefestigkeit der Tabletten, daß der Einsatz von Magnesiumstearaten mit guten prinzipiellen (strukturbedingten) Schmiereigenschaften nicht unbedingt mit einer unerwünschten Herabsetzung der Komprimathärte verbunden sein muß.

Im letzten Teil machen Untersuchungen an drei Magnesiumstearat-Handelssorten deutlich, daß die Erkenntnisse, die an den reinen Magnesiumstearaten gewonnen wurden, auf Handelsprodukte übertragbar sind.

8 Anhang

Hier sollen kurz die verwendeten technischen Gerätschaften, die Preßmassen sowie die Auswertung der Versuchsreihen beschrieben werden.

A Tablettenmaschine:

Typ: Exzenter, Fette Exakta I

Geschwindigkeitsbereich: 25-75 Tabl./min

Fülltiefe: max. 15 mm

Eintauchtiefe: max. 10 mm

Hub: 40 mm

Stempel: 10 mm Ø , biplan

Instrumentierung:

Dehnungsmeßstreifen: Hottinger-Baldwin Typ 6/120 LY 11, 120 Ohm, k-Faktor 2,05

Klebstoff: Hottinger-Baldwin X 60 bzw. Z 70

Abdeckmittel: Hottinger-Baldwin SG 250

Wegaufnehmer: Hottinger-Baldwin W 50

Geschwindigkeitsaufnehmer: Eigenkonstruktion

Meßbrücken: Philips PR 9307, Trägerfrequenz 5 kHz

Piezoelektrischer Kraftaufnehmer: Kistler 902A, 0-35000 N
Linearität: 0,3 %
Temp.-Koeffizient: 0,025 % / ^{o}C
Verformung bei 35000 N: 15 µm

Ladungsverstärker: Kistler 5001

Integrator: Konstruktion des Zentrallabors für Elektronik der Universität Marburg

B Biegefestigkeitstester: nach Müller, Steffens, List (187)

C Registrierung: Zweistrahl-Oszilloskop Philips PM 3231
Schnellschreiber Philips Oszilloscript PT 5001

D Preßmassen:

1. Lactose D 30 "Meggle", α-Lactose-Monohydrat DAB 7

   Korngröße: $d' = 160\ \mu m$, $n = 2,4$ (Siebanalyse)

   Wassergehalt: 5,2 % (130°C)

2. Granulatum simplex

Pulvermischung:	Lactose DAB 7:	67,5
	Kartoffelstärke:	30,0
	Luviskol VA 64	2,5

   Granulierflüssigkeit: 10 %-ige wäßr. Luviskol K 30 -Lösung, 15,0

   Preßgranulierung: Erweka, Sieb 1,5 mm

   Trockner: Granulat-Schnelltrockner Type TR, 2, ExG 2, (Wirbelschicht) W.Glatt, Haltingen

   Die jeweils kleinen Ansätze (2 kg) wurden vereinigt und im Hordentrockenschrank auf eine einheitliche Restfeuchte von 7 % (110°C) getrocknet. Eingesetzt wurde die Fraktion 0,3 - 1,0 mm;

   Korngröße: $d' = 670\ \mu m$, $n = 3,6$ (Siebanalyse)

E Mischer: Turbula Type T2A, System Schatz, W.A.Bachhofen, Basel;
Mischgefäß: 1000 cm^3, Füllung: 400 g, Mischzeit: 5 min

F Auswertung der Tablettierungsversuche:

Von jedem Ansatz (400 g) wurden ca. 300 Tabletten gepreßt. Die Meßwerte wurden zwischen der 100. und 200. Pressung durch Fotografieren des Oszilloskop-Signals erhalten.

Für jede Meßreihe wurde ein KB-Film (36 Aufnahmen) benutzt, von dem 18 Aufnahmen für die Rest- und Ausstoßkraft und 18 Aufnahmen für die Tablettierarbeit ausgenutzt wurden. Die Negative wurden mit einem Vergrößerungsgerät (Leitz, Focomat) von 24 x 36 mm auf ca. 24 x 36 cm vergrößert und ausgemessen. (Oszilloskop-Raster als Bezugsstandard.) Aus den jetzt erhaltenen 18 (n) Meßwerten wurde der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) und mit Hilfe der t-Verteilung das Vertrauensintervall für die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$ entsprechend einem Vertrauensintervall von 95 % bei zweiseitiger Fragestellung berechnet, gemäß:

$$\bar{x} - \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + \frac{t \cdot s}{\sqrt{n}} \qquad \text{(nach 86,87)}$$

μ = Mittelwert der Grundgesamtheit

Die Ergebnisse für die Biegefestigkeit beruhen auf 30 Messungen je Ansatz (Tabletten aus den Pressungen Nr. 100-200).

Registrierung der Meßwerte: Oszilloskop Philips PM 3231 oder Oszilloscript Philips PT 5001 .

Die Ermittlung der Mittelwerte und des Vertrauensintervalls erfolgte wie oben beschrieben.

Die Preßkraft betrug einheitlich 9800 N (1000 kp), der Preßdruck (10 mm Stempel) 125 MPa, und das Tablettengewicht 600 mg .

Relative Standardabweichungen:

Gewicht:	Lactose: 0,4 % ;	Gran.simpl.: 0,9 %
Preßkraft:	Lactose: 1,5 % ;	Gran.simpl.: 3,5 %
Rest-, Ausstoßkraft:	Lactose: 1,2-1,6 % ;	Gran.simpl.: 4-6 %
Tablettierarbeit:	Lactose: 1,8-2 % ;	Gran.simpl.: 5-7 %
elast. Rückdehnungs-arbeit:	Lactose: 2-3 % ;	Gran.simpl.: 6-8 %
Biegefestigkeit:	Lactose: 5-7 % ;	Gran.simpl.: 8-12 %

Für die wichtigsten Meßgrößen ergaben sich 95 % Vertrauensintervalle von:

Restkraft:	Lactose:	$60 \pm 1,6 - 180 \pm 5$ (N)
	Gran.simpl.:	$100 \pm 2,7 - 260 \pm 9$ (N)
Ausstoßkraft:	Lactose:	$200 \pm 3 - 500 \pm 7$ (N)
	Gran.simpl.:	$260 \pm 5 - 300 \pm 10$ (N)
Tablettierarbeit:	Lactose:	$70 \pm 1,5 - 120 \pm 1,9$ (rel. Einh.)
	Gran.simpl.:	$100 \pm 2 - 140 \pm 4$ (rel. Einh.)
elast. Rückdehnungs-arbeit:	Lactose:	$5 \pm 0,5 - 18 \pm 1$ (rel. Einh.)
	Gran.simpl.:	$3 \pm 1,5 - 12 \pm 2,2$ (rel. Einh.)
Biegefestigkeit:	Lactose:	$1 \pm 0,02 - 4 \pm 0,1$ (N/mm^2)
	Gran.simpl.:	$2 \pm 0,08 - 7 \pm 0,3$ (N/mm^2)

9 Literaturverzeichnis

(1) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3.Aufl., Verlag Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1967

(2) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. VIIB, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977

(3) Müller, B.W., Untersuchungen über den FST-Komplex, Diss. Marburg 1971

(4) Führer, C., Hanssen, D., Schäfer, B., Pharm.Ind. 32, 17 (1970)

(5) Hanssen, D., Führer, C., Schäfer, B., Pharm.Ind. 32, 97 (1970)

(6) Butcher, A.E., Jones, T.M., J.Pharm.Pharmac. 24, Suppl. 1P (1972)

(7) Jenike, A.W., Utah Engng. Exp. Stn. Bull. 123 (1964)

(8) Biedebach, F., Manns, G., Pharm.Ztg. 105, 268 (1960)

(9) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe. Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik (A.P.V.), Mainz (1974)

(10) Schmidt, P., Ludwig Heumann u. Co. GmbH, persönliche Mitteilung

(11) Müller, B.W., Habilitationsschrift, Marburg 1976

(12) Referat, Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1469 (1977)

(13) Metallseifen. Prospekt R-436-5-66, Chemische Werke Bärlocher GmbH, München 1966

(14) Pilpel, N., Manufact. Chemist a Aerosol News 42, 37 (1971)

(15) Gilmour, A., Jobling, A., Nelson, S.M., J.Chem.Soc. 1972 (1956) zit. nach (11)

(16) Th.Goldschmidt AG., Prospekt 2500 1.70 WF

(17) Kaufmann, H.P., Analyse der Fette und Fettprodukte Bd.1, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958

(18) Handbuch der mikrochemischen Methoden, Bd.I, Springer Verlag, Wien 1954

(19) List, P.H., Arzneiformenlehre, wiss.Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976

(20) Müller, B.W., Pharm.Ind. 39, 161 (1977)

(21) Müller, B.W., Kosmetik u. Aerosole 49, 493 (1976)

(22) Müller, B.W., Arch.Pharm. 310, 693 (1977)

(23) Hattiangdi, G.S., Vold, M.J., Vold, R.D., Ind.Engng.Chem. 41, 2320 (1949)

(24) Vold, R.D., Grandine, I.D., Vold, M.J., J.Colloid Sci. 3, 339 (1948)

(25) Penther, C.J., Abrams, S.T., Stoss, F.H., Analytic.Chem. 23, 1459 (1951)

(26) Lóránt, B., Seifen-Öle-Fette-Wachse 93, 547 (1967)

(27) Schulze, D., Differentialthermoanalyse, Verlag Chemie, Weinheim 1969

(28) D´Ans, E. Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967

(29) Handbook of Chemistry and Physics, 55th Edition Cleveland 1974

(30) Smith, G.H. und S.Ross, Oil and Soap 23, 77 (1964)

(31) Spegt, P.A., Skoulios, A., C.R.Acad.Sci. 254, 4316 (1962)

(32) Spegt, P.A., Skoulios, A., Acta Cryst. 16, 301 (1963)

(33) Spegt, P.A., Skoulios, A., Acta Cryst. 17, 198 (1964)

(34) Spegt, P.A., Skoulios, A., J.Chem.physique 62, 377, 418 (1965)

(35) Spegt, P.A., Skoulios, A., Acta Cryst. 21, 892 (1966)

(36) Koga, Y., Matuura, R., Mem. Fac. Sci. Kyushu Univ. Ser. C 4, 1 (1961)

(37) Fergason, J.L., Sci. American 211, 77 (1964), zit. nach (21)

(38) Stanley, E., Nature 203, 1375 (1969)

(39) Müller, B.W., Pharm.Ind. 37, 567 (1975)

(40) Müller, B.W., Pharm.Ind. 38, 394 (1976)

(41) Kirchner, H., Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, Vieweg-Verlag, Braunschweig 1974

(42) Ritschel, W.A., Die Tablette, Editio Cantor, Aulendorf 1966

(43) Schwabe, W., Homöopathisches Arzneibuch, 2.Ausgabe (HAB 34) 1934

(44) Unkel, H., Arch. Eisenhüttenwesen, 18, 125 (1944)

(45) Shank, M.E., Wulff, J., Trans. AIME 185, 561 (1949)

(46) Duwez, P., Zwell, L., Trans. AIME 185, 137 (1949)

(47) Kamm, R., Steinberg, M.A., Wulff, J., Trans. AIME, 171, 439 (1947)

(48) Seelig, R.P., Wulff, J., Trans. AIME 166, 492 (1946)

(49) Sheinhartz, I., Mc.Cullough, H.M., Zambrov, J.L., J.Metals 6, 515 (1954)

(50) Higuchi, T., Arnolds, R.D., Tucker, S.J., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 41, 93 (1952)

(51) Higuchi, T., Narsimala, A., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 42, 194 (1953)

(52) Higuchi, T., Nelson, E., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 43, 344 (1954)

(53) Nelson, E., Naqvi, S.M., Busse, L.W., Higuchi, T., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 43, 596 (1954)

(54) Higuchi, T., Elowe, L.N., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 43, 685 (1954)

(55) Elowe, L.N., Higuchi, T., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 43, 718 (1954)

(56) Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 44, 223 (1955)

(57) Nelson, E., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 44, 494 (1955)

(58) Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 45, 51 (1956)

(59) Strickland, W.A., Busse, L.W., Higuchi, T., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 45, 482 (1956)

(60) Strickland, W.A., Higuchi, T., Busse, L.W., J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed. 49, 35 (1960)

(61) Stiller, K.J., Zeitschr. d. Friedr. Schiller Univ. Jena, Math.-Naturwiss. Reihe Heft 2, 14,233 (1965)

(62) Seth, P.L., Münzel, K., Pharm.Ind. 20, 345 (1958)

(63) Seth, P.L., Münzel, K., Pharm.Ind. 20, 145 (1958)

(64) Seth, P.L., Münzel, K., Pharm.Ind. 20, 50 (1958)

(65) Torkar, K., Archiv f. Eisenhüttenwesen 27, 285 (1956)

(66) Winterberg, F., Das Industrieblatt 62, 623, 679, 749 (1962)

(67) Maly, J., Pharm.Ind. 25, 257 (1963)

(68) Maly, J., Pharm.Ind. 25, 573 (1963)

(69) Chalabala, M., Maly, J., Pharmazie 16, 461 (1961)

(70) Varsano, J., Lachman, L., J.Pharm.Sci. 55, 1128 (1966)

(71) Chalabala, M., Maly, J., Pharm.Ind. 28, 542 (1966)

(72) Fricke, H.W., Draht-Fachzeitschrift 18 (1967)

(73) Potma, T., Dehnungsmeßstreifentechnik, Philips. Hamburg 1968

(74) Hoffmann, K., Grundlagen der Dehnungsmeßstreifen-Technik, Firma Hottinger-Baldwin Meßtechnik, Darmstadt. VD 72 001, VD 73, 002, VD 73 004, VD 76 005 (1972-1976)

(75) Strickland, W.A., Drug and Cosmetic Industry 85, 318 (1959)

(76) Hasegawa, J., Chem.Pharm.Bull. 7, 492 (1959)

(77) Strickland, W.A., Higuchi, T., Busse, L.W., J.Pharm.Ass.Sci.Ed. 49, 35 (1960)

(78) Chalabala, M., Maly, J., Pharm.Ind. 27, 883 (1965)

(79) Eriksson, G., Führer, C., Pharm.Zentralh. 106, 75 (1967)

(80) La Manna, A., Shotton, E., Il Farmaco Ed.Pr. 25, 689 (1970)

(81) Alpar, O., Hersey, J.A., Shotton, E., J.Pharm.Pharmac. 22, Suppl. 15 (1970)

(82) Lindberg, N.-O., Acta Pharm.Suec. 9, 207 (1972)

(83) Schlemmer, W., Grasmüller, L., Bründl, G., Acta Pharm.Techn. 22, 121 (1976)

(84) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3.Aufl. Bd. 2,2 Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien

(85) Gohlke, W., Einführung in die piezoelektrische Meßtechnik, Akadem. Verlagsgesellschaft Geest + Portig, Leipzig 1959

(86) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. VIIA, 123 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971

(87) Sachs, L., Statistische Auswertungsmethoden, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1972

(88) Marshall, K., Powder Technology Public. No.4, Powder Advisory Centre London 1972

(89) Paetow, J., w d - wägen u. dosieren 6, 229 (1975)

(90) Führer, C., Scientia Pharm. 32, 154 (1964)

(91) Volle, E.. Wöhrstein, H.G., messtechnik 81, 394 (1973)

(92) Firma Hottinger-Baldwin, persönl. Mitteilung

(93) Rahm, H., Pharm.Acta Helv. 46, 65 (1971)

(94) Brake, E.F., M.S. thesis, Purdue University 1951

(95) Bogs, U., Moldenhauer, H., Pharmazie 18, 704 (1963)

(96) Bogs, U., Moldenhauer, H., Pharmazie 19, 708 (1964)

(97) Bogs, U., Moldenhauer, H., Pharm.Ind. 27, 6 (1965)

(98) Bogs, U., Moldenhauer, H., Pharm.Ind. 27, 76 (1965)

(99) Krogerus, V.E., Kahela, P., Maluivuori, S.-T., Farm. Aikak. 78 (1969)

(100) Juslin, M.J., Farm. Aikak. 78, 201 (1969)

(101) Kristoffersson, E., Krogerus, V.E., Farm. Aikak. 79, 1 (1970)

(102) Juslin, M.J., Krogerus, V.E., Farm. Aikak. 79, 191 (1970)

(103) Juslin, M.J., Krogerus, V.E., Farm. Aikak. 80, 323 (1971)

(104) Juslin, M.J., Krogerus, V.E., Farm. Aikak. 80, 197 (1971)

(105) Juslin, M.J., Krogerus, V.E., Farm. Aikak. 80, 255 (1971)

(106) Juslin, M.J., Järvinen, M.J., Farm. Aikak. 80, 242 (1971)

(107) Järvinen, M.J., Juslin, M.J., Farm. Aikak. 83, 1 (1974)

(108) Juslin, M.J., Pharm.Acta Techn. 20, 61 (1974)

(109) Matsuda, Y., Minamida, Y., Hayashi, S.I., J.Pharm.Sci. 65, 1155 (1977)

(110) Deer, J.J., Chemist and Druggist 204, 660 (1975)

(111) Ehrhardt, L., Schindler, E., Pharm.Ind. 34, 899 (1972)

(112) Ehrhardt, L., Schindler, E., Pharm.Ind. 38, 997 (1976)

(113) Moldenhauer, H., Hünerbein, B., Kala, H., Pharmazie 26, 643 (1971)

(114) Maly, J., Acta facult. pharm. bohemoslav V, 115 (1961)

(115) Lewis, C.J., Shotton, E., J.Pharm.Pharmac. 17, Suppl.82 S (1965)

(116) de Blaey, C.J., Poldermann, J., Pharm. Weekbl. 105, 241 (1970)

(117) Vegan, N.T., Meddelser fra Norsk farmac. selshap 23, 169 (1961)

(118) Köhler, APV-Inf. 1, 2 (1965)

(119) Patel, B.C., Guth, E.P., Drug Standards 23, 37 (1955)

(120) Appino, J.B., Banker, G.S., Dekay, H.D., Drug Standards 27, 193 (1959)

(121) Fuchs, P., Schottky, E., Schenk, G., Pharm.Ind. 32, 390 (1970)

(122) Fuchs, P., Schottky, E., Schenk, G., Pharm.Ind. 32, 581 (1970)

(123) Maly, J., Jarŏs, A., Pharm.Ind. 29, 399 (1967)

(124) Munden, B.J., Dikay, Banker, G.S., Drug Standards 28, 12 (1960)

(125) Shotton, E., Ganderton, D., J.Pharm.Pharmacol.12. Suppl. 87 T (1060)

(126) Shotton, E., Ganderton, D., J.Pharm.Pharmacol.12, Suppl. 93 T (1960)

(127) Shotton, E., Ganderton, D., J.Pharm.Pharmacol.13, Suppl. 144T (1961)

(128) Higuchi, T., Shimamoto, T., Eriksen, S.P., Yashiki, T., J.Pharm.Sci. 54, 111 (1965)

(129) Alpar, O., Deer, J.J., Hersey, J.A., Shotton, E., J.Pharm.Pharmacol. 21, Suppl. 6 S (1969)

(130) Goodhart, F.W., Mayorga, G., Ninger, F.C., J.Pharm.Sci. 58, 248 (1969)

(131) Shotton, E., Obiorah, B.A., J.Pharm.Pharmacol. 25, Suppl. 37 P (1973)

(132) Stamm, A., Mathis, C., Bull.Soc.Pharm., Strasbourg 17, 123 (1974)

(133) Stamm, A., Mathis, C., Ann.Pharm.Franc. 33, 641 (1975)

(134) Duchêne, D., Dijiane, A., Altglas, F., Pusieux, F., Ann.Pharm.Franc. 30, 127 (1972)

(135) Dijiane, A., Ann.Pharm.Franc. 30, 617 (1972)

(136) Ridgway, K., Deer, J.J., Finlay, P.L., Lazarou, C., J.Pharm.Pharmacol. 24, 203 (1972)

(137) Newton, J.M., Rowley, G., J.Pharm.Pharmacol. 25, 767 (1973)

(138) The Upjohn Co. US Pat. 3255716 (1966)

(139) Knoechel, E.L., Sperry, C.C., Ross, H.E., Lintner, C.J. J.Pharm.Sci. 56, 109 (1967)

(140) Knoechel, E.L., Sperry, C.C., Lintner, C.J., J.Pharm.Sci. 56, 116 (1967)

(141) Salpekar, A.M., Augsburger, L.L., J.Pharm.Sci. 63, 289 (1974)

(142) Wray, P.E., Drug and Cosmetic Ind. 105, 58 (1969)

(143) Henderson, N.L., Bruno, A.J., J.Pharm.Sci. 59, 1336 (1970)

(144) Riad, A., Zobel, K.J., Pharm.Ind. 24, 370 (1962)

(145) Windheuser, J.J., Misra, J., Eriksen, S.J., Higuchi, T., J.Pharm.Sci. 52, 767 (1963)

(146) Ridgway, K., J.Pharm.Pharmacol. 18, Suppl. 176 S (1966)

(147) Leigh, S., Carless, J.E., Burt, B.W., J.Pharm.Sci. 56, 888 (1967)

(148) Carless, J.E., Leigh, S., J.Pharm.Pharmacol. 26, 289 (1974)

(149) Shotton, E., Obiorah, B.A., J.Pharm.Sci. 64, 1213 (1975)

(150) Führer, C. in: Gibian, Fuchs, Galenik Colloquium Berlin 1968, Druck: Gebr. Feyl, Berlin 1968, Seite 62

(151) Deer, J.J., Ridgway, K., Rosser, P.H., Shotton, E., J.Pharm.Pharmacol. 20, Suppl. 182 S (1968)

(152) Führer, C., Chemie, Ingenieur, Technik 43, 849 (1970)

(153) Parmentier, W., Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig 1974

(154) Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Pharm.Weekbl. 108, 469 (1973)

(155) Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., De Boer, A.H., Pharm.Weekbl. 109, 945 (1974)

(156) Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zijlstra, H.T., De Boer, A.H., Pharm.Weekbl. 110, 317 (1975)

(157) Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Acta Pharm.Techn. 23, 13 (1977)

(158) Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., Smedema, S.S., Pharm.Acta Helv. 52, 33 (1977)

(159) Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., Pharm. Acta Helv. 52, 39 (1977)

(160) Hanus, E.J., King, L.D., J.Pharm.Sci. 57, 677 (1968)

(161) Bogs, U., Lenhardt, G., Pharm.Ind. 33, 850 (1971)

(162) Travers, D.N., White, P.J.P., Lewis, C.J., J.Pharm.Pharmacol. 24, Suppl. 57 P (1972)

(163) Stamm, A., Mathis, C., Acta Pharm.Techn.Suppl. 1, 7 (1976)

(164) Ausgewählte Galenische Meßmethoden an festen Arzneiformen, A.P.V., Mainz 1970

(165) Morii, M., Takeguchi, N., Horikoshi, D., Chem.Pharm.Bull. 21, 589 (1973)

(166) Jungersen, O., Jensen, G., Dansk. Tidsskr. Pharm. 46, 114 (1972)

(167) Poldermann, J., de Blaey, C.J., Braukmann, D.R., Burger, H., Pharm.Weekbl. 104, 575 (1969)

(168) de Blaey, C.J., Poldermann, J., Pharm.Weekbl. 106, 57 C (1971)

(169) de Blaey, C.J., van Oudtshoorn, M.C.B., Poldermann, J., Pharm.Weekbl. 106, 589 (1971)

(170) de Blaey, C.J., Weekers-Andersen, A.B., Poldermann, J. Pharm.Weekbl. 106, 893 (1971)

(171) Poldermann, J., de Blaey, C.J., Farm. Aikak. 80, 111 (1971)

(172) de Blaey, C.J., Pharm.Weekbl. 107, 233 (1972)

(173) de Blaey, C.J., Amidon, G.L., A.P.V.-Info. 20, 171 (1974)

(174) Bolhuis, G.K., Lab.Pharm.Techn., Univ. Groningen, persönl. Mitt.

(175) Führer, C., Parmentier, W., Acta Pharm.Techn. 23, 205 (1977)

(176) Führer, C., Dtsch. Apoth.Ztg. 105, 1150 (1965)

(177) Kawakita, K., Lüdde, K.H., Pharmazie 21, 393 (1966)

(178) Biedebach, F., Pharm.Ztg. 103, 105 (1958)

(179) Seth, P.L., A.P.V.-Info. 19, 183 (1973)

(180) Hüttenrauch, R., Pharmazie 32, 130 (1977)

(181) Hüttig, G.F., Kolloid-Z. 96, 227 (1941)

(182) Seth, P.L., Münzel, K., Pharm.Ind. 22, 392 (1960)

(183) Fell, J.T., Newton, J.M., J.Pharm.Sci. 60, 1866 (1971)

(184) Hüttenrauch, R., Pharmazie 32, 48 (1977)

(185) Hüttenrauch, R., Dietze, U., Pharmazie 32, 47 (1977)

(186) Hilmann, J., Fuchs, P., Pharm.Ind. 39, 72 (1977)

(187) Müller, B.W., Steffens, K.-J., List, P.H., Acta Pharm.Techn. 22, 91 (1976)

(188) Shotton, E., Lewis, C.J., J.Pharm.Pharmacol. 16, Suppl. 111 T (1964)

(189) Merz, W., Dtsch.Apoth.Ztg. 95, 1243 (1955)

(190) Merz, W., Dtsch.Apoth.Ztg. 98, 223 (1958)

(191) Ganderton, D., J.Pharm.Pharmacol. 21, Suppl. 9 S (1969)

(192) Tawashi, R., Pharm.Ind. 26, 682 (1964)

(193) Delacourte-Thibaut, A., Devise, B., Guyot, C.J., Traisnel, U., J.Pharm.Belg. 27, 489 (1972)

(194) Guyot, C.J., Delacourte, A., Merle, Bécourte, P., Ringard, J., Traisnel, U., 1er Congr. Int. Techn. Pharm., Paris, Expos. 2 Juin 1977, Matin, Seite 142, Faculté de Pharmacie Paris-Sud (1977)

(195) Höfer, J., Gstirner, F., Pharm.Ind. 26, 21 (1964)

(196) Höfer, J., Gstirner, F., Pharm.Ind. 26, 162 (1964)

(197) Kaplan, L.L., Wolff, J.E., Drug and Cosm.Ind. 88, 594 (1961)

(198) Rees, J.E., Shotton, E., J.Pharm.Pharmacol. 21, 731 (1969)

(199) Fell, J.T., Newton, J.U., J.Pharm.Sci. 60, 1428 (1971)

(200) Fell, J.T., Newton, J.U., J.Pharm.Sci. 22, 247 (1970)

(201) Newton, J.U., J.Pharm.Pharmacol. 23, Suppl. 195 S (1971)

(202) York, P., J.Pharm.Sci. 64, 1216 (1975)

(203) Surén, G., Dansk Tidsskr. Farm. 45, 331 (1971).

Lebenslauf

7.7.1947	geboren in Detmold/Lippe als Sohn des Berufsoffiziers i.R. Klaus Steffens und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Schulte
1954	Umzug nach Münster/Westfalen
1954-1958	Besuch der Grundschule in Münster
1958-1968	Besuch des Staatl. Schillergymnasiums in Münster
Mai 1968	Reifeprüfung
Juli 1968	Beginn der Praktikantenzeit in der Engel-Apotheke in Münster
Juli 1970.	Pharmazeutische Vorexamen in Münster
1970-1973	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg
Oktober 1973	Pharmazeutisches Staatsexamen
1973	Vermählung mit der Apothekerin Ursula Seyfferth
1.Dez.1973	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft am Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg
Jan. 1974	Beginn der Dissertation unter Leitung von Prof.Dr. P.H.List
1.Juli 1974	Anstellung als wissenschaftlicher Angestellter am Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Dame und Herren Professoren:
Böhme, Dehnicke, Dimroth, Ebel, Eger, Haake, Hartke, Kating, List, Nürnberg, Nultsch, Otto, Schiff, Schmitz, Seitz, Unterhalt, Walcher, Willuhn, Wolter.